

Aus der Frauenklinik der Universität München
im Klinikum Großhadern
Direktor: Prof. Dr. H.Hepp

DAS BLUTVOLUMEN FRÜHGEBORENER < 1500 g
UNTER RESTRIKTIVER FLÜSSIGKEITSTHERAPIE

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sieglinde Arleth
aus
München
1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Versmold

Mitberichterstatter: 1. Prof. Dr. H. Hepp
2. Prof. Dr. K. Thureau

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.02.1987

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Hauptteil	1
1.1. Einführung in die Geschichte der Philosophie	3
1.2. Einführung in die Geschichte der Naturwissenschaften	3
1.2.1. Biologie	3
1.2.2. Chemie	3
1.2.3. Physik	11
1.2.4. Astronomie	12
1.2.5. Medizin	13
1.2.6. Tierschichte	15
1.3. Einführung in die Geschichte der Kunst	16
1.3.1. Die Kunst der Antike	16
1.3.2. Die Kunst des Mittelalters	16
1.3.3. Die Kunst der Renaissance	16
1.3.4. Die Kunst des Barock	16
1.3.5. Die Kunst des 18. und 19. Jahrhunderts	16
1.3.6. Die Kunst des 20. Jahrhunderts	16
1.3.7. Die Kunst der Gegenwart	16
1.3.8. Die Kunst der Zukunft	16
1.3.9. Die Kunst der Vergangenheit	16
1.3.10. Die Kunst der Welt	16
1.3.11. Die Kunst der Menschheit	16
1.3.12. Die Kunst der Natur	16
1.3.13. Die Kunst der Gottheit	16
1.3.14. Die Kunst der Ewigkeit	16
1.3.15. Die Kunst der Unendlichkeit	16
1.3.16. Die Kunst der Allmacht	16
1.3.17. Die Kunst der Allwissenheit	16
1.3.18. Die Kunst der Allgegenwart	16
1.3.19. Die Kunst der Allzeit	16
1.3.20. Die Kunst der Allort	16
1.3.21. Die Kunst der Allwesenheit	16
1.3.22. Die Kunst der Allheit	16
1.3.23. Die Kunst der Allmacht	16
1.3.24. Die Kunst der Allwissenheit	16
1.3.25. Die Kunst der Allgegenwart	16
1.3.26. Die Kunst der Allzeit	16
1.3.27. Die Kunst der Allort	16
1.3.28. Die Kunst der Allwesenheit	16
1.3.29. Die Kunst der Allheit	16
1.3.30. Die Kunst der Allmacht	16
1.3.31. Die Kunst der Allwissenheit	16
1.3.32. Die Kunst der Allgegenwart	16
1.3.33. Die Kunst der Allzeit	16
1.3.34. Die Kunst der Allort	16
1.3.35. Die Kunst der Allwesenheit	16
1.3.36. Die Kunst der Allheit	16
1.3.37. Die Kunst der Allmacht	16
1.3.38. Die Kunst der Allwissenheit	16
1.3.39. Die Kunst der Allgegenwart	16
1.3.40. Die Kunst der Allzeit	16
1.3.41. Die Kunst der Allort	16
1.3.42. Die Kunst der Allwesenheit	16
1.3.43. Die Kunst der Allheit	16
1.3.44. Die Kunst der Allmacht	16
1.3.45. Die Kunst der Allwissenheit	16
1.3.46. Die Kunst der Allgegenwart	16
1.3.47. Die Kunst der Allzeit	16
1.3.48. Die Kunst der Allort	16
1.3.49. Die Kunst der Allwesenheit	16
1.3.50. Die Kunst der Allheit	16
1.3.51. Die Kunst der Allmacht	16
1.3.52. Die Kunst der Allwissenheit	16
1.3.53. Die Kunst der Allgegenwart	16
1.3.54. Die Kunst der Allzeit	16
1.3.55. Die Kunst der Allort	16
1.3.56. Die Kunst der Allwesenheit	16
1.3.57. Die Kunst der Allheit	16
1.3.58. Die Kunst der Allmacht	16
1.3.59. Die Kunst der Allwissenheit	16
1.3.60. Die Kunst der Allgegenwart	16
1.3.61. Die Kunst der Allzeit	16
1.3.62. Die Kunst der Allort	16
1.3.63. Die Kunst der Allwesenheit	16
1.3.64. Die Kunst der Allheit	16
1.3.65. Die Kunst der Allmacht	16
1.3.66. Die Kunst der Allwissenheit	16
1.3.67. Die Kunst der Allgegenwart	16
1.3.68. Die Kunst der Allzeit	16
1.3.69. Die Kunst der Allort	16
1.3.70. Die Kunst der Allwesenheit	16
1.3.71. Die Kunst der Allheit	16
1.3.72. Die Kunst der Allmacht	16
1.3.73. Die Kunst der Allwissenheit	16
1.3.74. Die Kunst der Allgegenwart	16
1.3.75. Die Kunst der Allzeit	16
1.3.76. Die Kunst der Allort	16
1.3.77. Die Kunst der Allwesenheit	16
1.3.78. Die Kunst der Allheit	16
1.3.79. Die Kunst der Allmacht	16
1.3.80. Die Kunst der Allwissenheit	16
1.3.81. Die Kunst der Allgegenwart	16
1.3.82. Die Kunst der Allzeit	16
1.3.83. Die Kunst der Allort	16
1.3.84. Die Kunst der Allwesenheit	16
1.3.85. Die Kunst der Allheit	16
1.3.86. Die Kunst der Allmacht	16
1.3.87. Die Kunst der Allwissenheit	16
1.3.88. Die Kunst der Allgegenwart	16
1.3.89. Die Kunst der Allzeit	16
1.3.90. Die Kunst der Allort	16
1.3.91. Die Kunst der Allwesenheit	16
1.3.92. Die Kunst der Allheit	16
1.3.93. Die Kunst der Allmacht	16
1.3.94. Die Kunst der Allwissenheit	16
1.3.95. Die Kunst der Allgegenwart	16
1.3.96. Die Kunst der Allzeit	16
1.3.97. Die Kunst der Allort	16
1.3.98. Die Kunst der Allwesenheit	16
1.3.99. Die Kunst der Allheit	16
1.3.100. Die Kunst der Allmacht	16

MEINEN ELTERN
UND JOHANNES

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. METHODEN	5
2.1. Patienten und Untersuchungsbedingungen	5
2.2. Untersuchungsverfahren	7
2.2.1. Hämatokrit	7
2.2.2. Plasmavolumen	7
2.2.3. Blutvolumen	12
2.2.4. Erythrozytenmasse	12
2.2.5. Blutdruck	12
2.2.6. Flüssigkeitstherapie	12
2.3. Praktische Durchführung der Bestimmung von Plasmavolumen, Blutvolumen und Erythrozytenmasse	14
2.4. Kritik der Methoden	15
2.5. Statistik	16
3. ERGEBNISSE	17
3.1. Verlauf des Körpergewichts	17
3.2. Plasmavolumen	18
3.3. Erythrozytenmasse	19
3.4. Blutvolumen	20

	Seite
3.5.	Verlauf des Hämatokrits 21
3.6.	Verlauf der O_2 - Kapazität 22
3.7.	Verlauf der Serum-Eiweiß-Konzentration 22
3.8.	Systolischer Blutdruck 22
3.9.	Flüssigkeits- und Kalorienzufuhr 23
3.10.	Diurese 24
4.	DISKUSSION 25
4.1.	Faktoren, welche die Grundgrößen Blut- volumen, Plasmavolumen und Erythrozy- tenmasse beeinflussen 26
4.1.1.	Einfluß von Blutentnahmen und Bluttrans- fusionen auf die Erythrozytenmasse 26
4.1.2.	Einfluß von Blutentnahmen und Bluttrans- fusionen auf das Plasmavolumen 28
4.1.3.	Einfluß von Blutentnahmen und Bluttrans- fusionen auf das gesamte Blutvolumen 31
4.2.	Klinische Auswirkungen der Veränderungen von Blutvolumen, Plasmavolumen und Ery- throzytenmasse unter restriktiver Flüs- sigkeitstherapie 32
5.	ZUSAMMENFASSUNG 36

6.	TABELLEN UND ABBILDUNGEN	38
6.1.	Abkürzungen	38
6.2.	Tabellen	39
Tab. 1	Körpergewicht	39
Tab. 2	Flüssigkeitszufuhr	40
Tab. 3	Diurese	40
Tab. 4	Hämatokrit	41
Tab. 5	Serum-Protein	42
Tab. 6	Systolischer Blutdruck	42
Tab. 7	Blutvolumen	43
Tab. 8	Plasmavolumen	45
Tab. 9	Erythrozytenmasse	47
Tab. 10	O ₂ - Kapazität	49
Tab. 11	Kalorienzufuhr	49
Tab. 12	Blutvolumen bei restriktiver und reichlicher Flüssigkeitstherapie	50
Tab. 13	Klinische Daten der untersuchten Kinder	51
Tab. 14	Infusionsschema	52
Tab. 15	Untersuchung zum Plasma - Leerwert bei 620 nm	9
Tab. 16	Standardverdünnung von Evans Blau (5mg/l) in Serum (Biseko ^R)	10
Tab. 17	Grundregeln der Flüssigkeitszufuhr bei Frühgeborenen	53

6.3.	Abbildungen	
Abb. 1	Körpergewicht	54
Abb. 2	Flüssigkeitszufuhr	56
Abb. 3	Diurese	57
Abb. 4	Hämatokrit	58
Abb. 5	Serum-Protein	59
Abb. 6	Systolischer Blutdruck	60
Abb. 7	Blutvolumen	61
Abb. 8	Plasmavolumen	63
Abb. 9	Erythrozytenmasse	65
Abb. 10	Verdünnungsreihe von Evans Blau	67
7.	LITERATURVERZEICHNIS	69
8.	LEBENS LAUF	74

1. EINLEITUNG

Das Blutvolumen ist eine komplex geregelte Größe, welche von zahlreichen Hormonen, vom Wasser-, Elektrolyt und Eiweißhaushalt beeinflusst wird.

Unter der Geburt ist das Neugeborene nicht selten beträchtlichen Schwankungen seines Blutvolumens ausgesetzt. Das Blutvolumen kann beeinflusst werden durch:

1. Frühes bzw. spätes Abnabeln (Klebe et al., 1972; Yao und Lind, 1969)
2. Höhe des Kindes zur Plazenta (Yao und Lind, 1969)
3. Nabelschnurkompression (Cashore et al. 1973; Linderkamp 1978)
4. Akute oder chronische Asphyxie (Linderkamp, 1978, 1982)
5. Geburtstraumatischer Blutverlust
6. Geburtsmodus (Sectio - vaginale Entbindung) (Yao und Lind, 1967)
7. Pränatale Blutverluste (Blutung, fetomaternale bzw. fetto-fetale Transfusion, Hämolyse)

Nach der Geburt kann das Blutvolumen sowohl durch die Flüssigkeitstherapie als auch durch Blutentnahmen bzw. Gabe von Blutprodukten (Robinson et al., 1977) beeinflusst werden. Insbesondere die Flüssigkeitstherapie des kleinen Frühgeborenen hat in den letzten Jahren einen erheblichen Wandel durchgemacht.

Informationen über das Blutvolumen von Neugeborenen und Frühgeborenen gibt es bereits, aber sie stammen alle aus einer Zeit liberaler Flüssigkeitszufuhr (150 ml/kg/d) (z.B. Linderkamp 1977, 1978; Strohacker, 1980) (Tab. 12). Es gibt kaum Daten über das Blutvolumen sehr unreifer Frühgeborener (Bauer, 1985), und dies speziell unter den Bedingungen restriktiver Flüssigkeitstherapie (65 - 85 ml/kg/d), wie sie heute vorwiegend in der Neonatologie praktiziert wird. Wir selbst betreiben eine deutliche Flüssigkeitseinschränkung (65 - 70 ml/kg/d) bei sehr unreifen Frühgeborenen unter 32 Schwangerschaftswochen und unter 1500 g Geburtsgewicht mit dem Ziel einer Gewichtsreduktion um 10 %, bei einer Toleranzgrenze bis 15 % (Stevenson, 1977; Lorenz, 1982).

Eine Gewichtsabnahme von 10 - 15 % bedeutet eine Abnahme des Extrazellulärvolumens um 20 - 30 %, unter der Annahme daß das Intrazellulärvolumen gleich bleibt. Zumindest bei Small-for-date-Kindern (SGA-Kindern) nimmt jedoch auch das Intrazellulärvolumen ab (Okken, 1983).

Diese restriktive Flüssigkeitstherapie ist begründet durch die in der Literatur mitgeteilten negativen Effekte einer Flüssigkeitsüberladung, wie

1. vermehrtes interstitielles und alveoläres Lungenwasser mit der Folge verminderter Lungendehnbarkeit, der Notwendigkeit hoher Beatmungsdrucke und hohen inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen, d.h. erhöhtem Risiko von Alveolarruptur, interstitiellem Emphysem,

Pneumothorax und Bronchopulmonaler Dysplasie (Brown, 1978);

2. erhöhte Inzidenz eines persistierenden offenen Ductus arteriosus (Bell et al., 1979, 1980; Jacob et al., 1980) und den daraus resultierenden Komplikationen wie Lungenödem, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, nekrotisierende Enterokolitis und schließlich der Notwendigkeit zu medikamentösem oder operativem Ductusverschluß;
3. erhöhte Inzidenz von Hirnblutungen (Clark et al., 1984; Szymonowicz, 1984).

Diesen gewichtigen Argumenten für eine restriktive Flüssigkeitstherapie steht vor allem das potentielle Risiko einer Hypovolämie entgegen. Diese ihrerseits bedeutet eine gestörte Makro- und Mikrozirkulation. Ein eingeschränktes Herzzeitvolumen bedeutet verminderte Gewebepfusion, d.h. z.B. für das Gehirn ein erhöhtes Risiko einer hypoxisch-ischämischen Encephalopathie (De Vries, 1985). Dieses Risiko ist bei gestörter Mikrozirkulation infolge Hypovolämie noch erhöht.

Ein zusätzliches Argument gegen eine Restriktion der Flüssigkeits- und damit Kalorienzufuhr ergibt sich aus neueren Untersuchungen (Okken, 1983), die allerdings an dystrophen Frühgeborenen (Geburtsgewicht um 1,5 kg, Schwangerschaftsdauer um 36 Wochen) durchgeführt wurden. Im Rahmen einer moderaten Flüssigkeitsrestriktion und der damit verbundenen Einschränkung der Kalorienzufuhr fand sich nicht nur eine

Abnahme des Extrazellulärvolumens, sondern in gleicher Weise der festen Körpersubstanz. Dies wäre dann Ausdruck eines echten Hungerzustandes.

Der klinische Anlaß zur Einführung der Blutvolumenbestimmung bei sehr unreifen Frühgeborenen war erstens die Kenntnis, daß Frühgeborene, insbesondere nach akuter Geburtsasphyxie, häufig hypovolämisch sind (Linderkamp, 1978) und zweitens die Beobachtung von klinischen Symptomen, welche auf eine Hypovolämie hinwiesen, wie gestörte periphere Perfusion, Oligurie - Anurie, Hypotension direkt nach der Geburt oder in den ersten Lebenstagen, während die Kinder an Gewicht abnahmen. Die Blutvolumenbestimmung erlaubt es vorab zu klären, bei welchen Frühgeborenen nach der Geburt eine Flüssigkeitsrestriktion überhaupt zulässig ist und zweitens, ob und inwieweit bei anfangs normovolämischen Kindern bei fortgeschrittener Flüssigkeitsrestriktion eine Hypovolämie auftritt und weitere Restriktion sich verbietet.

2. METHODEN

2.1. Patienten und Untersuchungsbedingungen

Die Untersuchungen wurden aus der eingangs dargelegten klinischen Indikation durchgeführt, d.h. zum Ausschluß einer Hypovolämie bei extremer Flüssigkeitsrestriktion. Das ethische Komitee der Universitäts-Kinderklinik hat diesen Untersuchungen zugestimmt.

Untersucht wurden 10 Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 27 - 31 Schwangerschaftswochen (median 29 SSW) und einem Geburtsgewicht von 930 - 1545 g (median 1275 g). Alle untersuchten Kinder waren AGA-Kinder, d.h. normalgewichtig für die Tragzeit. Angaben zur perinatalen Anamnese finden sich in Tabelle 13. Ausschlusskriterien waren eine schwere Geburtsasphyxie, Acidose, Hypotension oder angeborene Anämie. Alle Kinder hatten während des klinischen Verlaufs eine normale kapilläre Füllungszeit (unter 2 sec.). Sie waren rosig und es bestand kein Hinweis auf eine Mikrozirkulationsstörung.

Die Flüssigkeitstherapie wurde entsprechend den gültigen Richtlinien der Station durchgeführt (Versmold, 1984). Sie ist in Tabelle 14 dargestellt. Bei Kindern unter 1500 g wurde in der ersten Lebenswoche die Flüssigkeitszufuhr alle zwölf Stunden neu festgelegt. Variiert wurde die Flüssigkeitstherapie entsprechend der zweimal täglich bestimmten

Flüssigkeitsbilanz und weiteren klinischen Parametern. Alle zwölf Stunden wurden Einfuhr und Ausfuhr (Diurese und Stuhl), gemessen durch Wiegen der Windeln alle 3 - 6 Stunden, spezifisches Gewicht des Urins (Refraktometer OSM) und der Hautturgor bestimmt. Der Blutdruck wurde fortlaufend (bei liegendem Nabelarterienkatheter) bzw. dreistündlich (Dopplerverfahren) gemessen.

Hämatokritbestimmungen erfolgten anfangs ein- bis mehrmals täglich, später mindestens jeden zweiten Tag, in der Regel erfolgte zugleich eine Bestimmung des Serum-Proteins.

Bei jedem Kind wurden drei Blutvolumenbestimmungen durchgeführt, zum

Zeitpunkt 1: 3 - 14 Stunden (median 6 Stunden) nach der Geburt;

Zeitpunkt 2: zum Zeitpunkt der größten Gewichtsabnahme;

Zeitpunkt 3: wenn das Kind das Geburtsgewicht wieder überschritten hatte.

Einzelheiten hierzu finden sich im Ergebnisteil

Seite 17ff.

2.2. Untersuchungsverfahren

Das Blutvolumen umfasst das Plasmavolumen und das Volumen der zellulären Blutbestandteile (Erythrozytenmasse). Es kann deshalb aus dem Plasmavolumen und dem Hämatokrit berechnet werden.

2.2.1. Hämatokrit

Die Trennung von Plasma und Erythrozyten erfolgte in einer Zentrifuge (Heraeus-Christ 101 Microfuge) bei 12 000 Umdrehungen pro Minute. Es wurde 10 Minuten zentrifugiert.

Es wurden stets Doppelbestimmungen durchgeführt. Die Richtlinien des "International Committee for Standardization in Haematology (v. Boroviczeny, 1966) wurden eingehalten.

Ein Hämatokrit unter 0,45 l/l galt bei Frühgeborenen, die mit erhöhtem inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen beatmet waren, als Indikation zur Substitution mit Erythrozyten. Diese Kinder erhielten in der Regel blutgruppen-gleiches Erythrozytenkonzentrat (Hkt 0,8 l/l) oder abgesetzte Erythrozyten eines Stationsspenders (Hkt 0,6 l/l) oder Vollblut (Hkt 0,42 l/l). Die Dosis war berechnet, um den Hämatokrit auf 0,5 l/l anzuheben.

2.2.2. Plasmavolumen

Das Plasmavolumen wurde mit einer Indikatorverdünnungsmethode ermittelt. Eine definierte Menge Farbstoff wurde in die Blutbahn injiziert. Nachdem sich der Farbstoff gleichmäßig im Intravasalraum verteilt hatte, wurde die Farbstoffkon-

zentration in einer entnommenen Plasmaprobe bestimmt. Das Volumen des Verteilungsraumes, in diesem Fall des Plasmavolumens, läßt sich dann errechnen als:

$$\text{Volumen des Verteilungsraums} = \frac{\text{Injizierte Farbstoffmenge}}{\text{Farbstoffkonzentration}}$$

In der eigenen Untersuchung wurde als Indikator der Azofarbstoff Evans Blau verwendet (Linderkamp et al. 1977b).

Eigenschaften von Evans Blau (nach Kremer, 1980):

Evans Blau ist ein Azofarbstoff. Das Molekulargewicht beträgt 961. Innerhalb weniger Sekunden nach Injektion verbindet sich der Farbstoff mit dem Serumalbumin. Bei Plasmakonzentrationen bis 5 mg/l bindet etwa jedes hundertste Albuminmolekül ein Molekül Farbstoff. Es können aber bis zu 10 Farbstoffmoleküle an ein Albuminmolekül gebunden werden. Mit Erythrozyten geht Evans Blau keine Bindung ein. Evans Blau bleibt von allen Farbstoffindikatoren am längsten in der Blutbahn. In der ersten Stunde werden etwa 5 - 10 % aus dem Intravasalraum eliminiert. Zehn Minuten nach Injektion besteht einerseits bereits eine vollkommene Durchmischung, andererseits kaum ein Verlust aus dem Intravasalraum (Linderkamp, 1978).

Evans Blau absorbiert im Bereich von 440 bis 700 nm. Seine maximale Absorption hat es in wässriger Lösung bei etwa 600 nm. Wenn Evans Blau im Plasma als Farbstoff-Albuminverbindung vorliegt, verschiebt sich das Absorptionsmaximum um etwa 20 nm in Richtung höherer Wellenlänge, d.h. auf 620 nm. Als Standard haben wir daher keine wässrige, sondern eine Verdünnung in Serum verwendet.

Evans Blau in Plasma hat also ein Absorptionsmaximum bei 620 nm und absorbiert nicht bei 740 nm. Gemessen wurde daher die Extinktionsdifferenz $\Delta E_{620-740}$. In der Referenzküvette des Doppelstrahl-Photometers wurde ein Standard-Serum (Biseko^R) eingesetzt. Auf diese Weise sollte der Plasma-Leerwert kompensiert werden. In einem weiteren Schritt wurde geprüft, ob der Plasma-Leerwert durch dieses

Serum als Referenz bereits voll kompensiert wird. Hierzu wurde das $\Delta E_{620-740}$ von Leerplasma gemessen gegenüber Biseko^R in der Referenzküvette. Untersucht wurden dabei Plasmen von 21 Neugeborenen, nämlich 14 reifen Neugeborenen (Serum-Bilirubin < 10 mg/dl) im Alter von 2 - 5 Tagen und 7 Früh- und Reifgeborenen mit antibiotischer Therapie (Ampicillin, Cefotaxim, Tobramycin) im Alter von 2 - 5 Tagen. Es fand sich, daß das $\Delta E_{620-740}$ von Leerplasma im Mittel 0,286 E höher ist, als das $\Delta E_{620-740}$ von Biseko. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 zusammengefaßt. Zwischen beiden Gruppen von Neugeborenen fand sich kein Unterschied.

Tab. 15 Untersuchung zum Plasma-Leerwert bei 620 nm
(siehe Text)

$\Delta E_{620-740}$ (Plasma - Biseko^R)

$\bar{x}$	=	0,0286
SD	=	0,0055
n	=	21*

* 14 Reifgeborene (2 - 5 Tg) und
7 Früh- und Reifgeborene (2 - 5 Tg) mit
antibiotischer Therapie

Wegen der geringen Streuung der so ermittelten "Plasma-Leerwerte" (d.h. des über Biseko^R hinausgehenden $\Delta E_{620-740}$) entschieden wir uns dazu, den in Tabelle 15 angegebenen Mittelwert zur Korrektur des bei den Patienten gemessenen $\Delta E_{620-740}$ zu verwenden. Die Korrektur um diesen Mittelwert statt um individuelle Plasma-Leerwerte (die für die später untersuchten Frühgeborenen unter 1500 g aus ethischen

Gründen nicht abgenommen wurden), führt zu einem Fehler in der Plasmavolumenbestimmung von + 1,9 %. Die Untersuchungen der Plasmaproben wurden als Dreifachbestimmungen durchgeführt.

Zur Bestimmung des Plasmavolumens wurde das so erhaltene, um den Plasma-Leerwert korrigierte ΔE 620-740 der Patientenproben mit einem Evans Blau-Standard in Beziehung gesetzt. Als Standard wurde der Mittelwert des ΔE 620-740 von 10 jeweils neu angesetzten Evans Blau-Lösungen (5 mg/l in Biseko^R) benutzt. Diese Konzentration entspricht der Evans-Blau-Konzentration in den Plasmaproben der Patienten. Die Messung des Standards erfolgte als Differenzmessung mit Biseko^R im Referenzstrahlengang des Zweistrahlphotometers. Das ΔE 620-740 des Standards ist also korrigiert um den Biseko-Leerwert (Tab. 16).

Tab. 16 Standardverdünnung Evans Blau (5 mg/l)
in Serum (Biseko^R)

$$\Delta E_{620-740} (\text{Serum} + \text{EB}) - \Delta E_{620-740} (\text{Serum})^*$$

$\bar{x}$	=	0,287
SD	=	0,0125
n	=	10
r	=	0,999

* Serum-Leerwert im Referenzstrahlengang
des Zweistrahlphotometers

Darüberhinaus wurde über einen größeren Konzentrationsbereich von Evans Blau (0,5 - 20 mg/l Biseko) die Abhän-

gigkeit der ΔE_{620} von der Evans Blau-Konzentration geprüft (Abb. 10). Es fand sich die Beziehung zwischen Y (E_{620}) und X (EB mg/l):

$$y = 0,0560 x + 0,0061 \quad (r = 0,999)$$

Der oben beschriebene Evans Blau-Standard von 5 mg/l fügt sich vollkommen in diese Korrelation ein. In der Praxis wurde daher dieser Standard bei der Berechnung des Plasmavolumens verwandt:

$$PV = Q \times \frac{E \text{ (Standard)} \times VF \text{ (Standard)}}{E \text{ (Farbstoff)}}$$

Q = Volumen der injizierten Evans
Blau Standardlösung

E (Standard) = $\Delta E_{620-740}$ der Standardlösung,
korrigiert um Biseko-Leerwert
(gemessen gegen Biseko^R im Referenzstrahlengang)

VF (Standard) = Verdünnungsfaktor der Standard-
lösung

E (Farbstoff) = $\Delta E_{620-740}$ der Plasmaprobe, korri-
giert um den Plasma-Leerwert

2.2.3. Blutvolumen

Das Blutvolumen ergibt sich aus dem Plasmavolumen und dem Hämatokrit. Der venöse Hämatokrit ist zu korrigieren um das "trapped plasma" von 2 % (Linderkamp, 1974), sowie um die Differenz zwischen venösem Hämatokrit und Körperhämatokrit von 9 % (Chaplin et al., 1953; Bratteby, 1967; Linderkamp et al., 1977, 1981). Hieraus ergibt sich ein Korrekturfaktor von 0,89. Das Blutvolumen (BV) beträgt daher

$$BV = \frac{PV \times 100}{100 - 0,89 \times Hkt}$$

2.2.4. Erythrozytenmasse

Die Erythrozytenmasse (EM) ist die Differenz aus Blutvolumen und Plasmavolumen.

$$EM = BV - PV$$

2.2.5. Blutdruck

Zur Bestimmung des Blutdrucks wurde eine Arteriosonde (Roche) benutzt. Dieses Gerät arbeitet nach dem Prinzip der Ultraschall-dopplersonographie (Chen, 1976).

Hatten die Kinder einen liegenden Nabelarterienkatheter wurde der Blutdruck mit einem Drucktransducer (Hewlett-Packard) fortlaufend gemessen.

2.2.6. Flüssigkeitstherapie

Alle Neugeborenen unter 32 Schwangerschaftswochen und unter 1500 g Geburtsgewicht erhielten nach den Richtlinien unserer Neonatologie (Versmold, 1984) nach der Geburt über Tage eine deutliche restriktive Flüssigkeitstherapie. Die Kinder

erhielten am ersten Tag, abhängig vom Geburtsgewicht (1000 g - 1500 g) 60 - 70 ml/kg/d (2,5 - 3,1 ml/kg·h). In den folgenden Tagen wurde die Flüssigkeit um 10 - 15 ml/kg/d gesteigert, variiert nach 1. Gewicht, 2. Urinmenge und Ödemen, 3. spezifischem Gewicht des Urins. Die Glucose-Konzentration in der Infusionslösung wurde variiert nach der Serum-Glukose-Konzentration. Ausnahmen bildeten Kinder mit Ductus arteriosus. Diese erhielten auch im späteren Alter eine Flüssigkeitsrestriktion auf 70 - 100 ml/kg/d. Kinder unter Phototherapie erhielten zusätzlich 20 ml/kg/d. Unser Ziel war eine Gewichtsabnahme um 10 % bei einer Toleranzgrenze bis 15 %. Hierzu finden sich detaillierte Angaben in Tabelle 17.

2.3. Praktische Durchführung der Bestimmung von Plasma- volumen, Blutvolumen und Erythrozytenmasse

Die Patienten erhielten 0,2 mg/kg des Indikators. Die Konzentration der injizierten sterilen Evans Blau-Lösung betrug 1 mg/ml ($1,04 \times 10^{-3}$ molar; Apotheke der Klinischen Universitätsanstalten München). Der Farbstoff wurde langsam in eine periphere Vene, meist eine Kopfvane injiziert. Zur Vermeidung von Farbstoffverlusten wurde mit 2 ml Glucose 5 % nachgespült. Zehn Minuten nach Injektion des Indikators wurde zur Plasmavolumenbestimmung eine Blutprobe von 1,5 ml aus einer anderen peripheren Vene oder über einen Nabelarterienkatheter entnommen. Untersuchungen von Linderkamp (1978) haben gezeigt, daß nach zehn Minuten bereits eine vollkommene Durchmischung erfolgt ist, und die Schwundrate von Evans Blau aus dem Intravasalraum in zehn Minuten vernachlässigt werden kann. Auf die regelmäßige Ermittlung der Verteilungskurven wurde daher aus ethischen Gründen verzichtet. Das entnommene Blut wurde zehn Minuten bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Plasmaproben mit sichtbarer Hämolyse wurden verworfen. Die Extinktionsdifferenz der Plasmaproben (E620 - E740 nm) wurde, wie oben beschrieben, gemessen. Es wurden stets Dreifachbestimmungen durchgeführt und der Mittelwert verwendet. Der Hämatokrit wurde aus den gleichen Blutproben bestimmt. Es wurden Doppelbestimmungen durchgeführt.

2.4. Kritik der Methoden

Fehler bei der Plasmavolumenbestimmung können entstehen bei der Injektion des Indikators, bei Blutentnahmen und durch Meßmethoden.

Zur Bestimmung des Plasmavolumens muß die injizierte Indikatormenge genau bekannt sein. Es darf zu keinem Farbstoffverlust durch Paravasat oder unvollständige Injektion kommen. Um letzteres zu vermeiden, wurde mit 2 ml Glucose 5 % nachgespült. Ein Paravasat des Farbstoffs wurde nie beobachtet.

Ein weiterer Fehler ergibt sich bei einer ungenügenden Zentrifugation des Blutes. Der Fehler ist bei unserer Zentrifugationsdauer von zehn Minuten bei 12000 g irrelevant.

Um den Fehler, der bei der photometrischen Messung entstehen kann, möglichst klein zu halten, wurden jeweils Dreifachbestimmungen durchgeführt und der Mittelwert gebildet.

Ebenso ist die Mischungszeit zu berücksichtigen. Untersuchungen von Kremer (1980) ergaben eine vollständige Durchmischung nach fünf bis zehn Minuten. Wird das Verteilungsvolumen aus einer vor Beendigung der Mischungsphase abgenommenen Blutprobe errechnet, wird die Konzentration des Indikators zu hoch, das Volumen folglich zu klein be-

stimmt. Wir hielten eine Mischungszeit von zehn Minuten ein.

2.5 Statistik

Unterschiede der Meßwerte zu den drei Meßzeitpunkten wurden mit der parameterfreien Rangvarianzanalyse nach Friedman auf ihre statistische Signifikanz geprüft. Das Signifikanzniveau wurde anschließend mit Multiplen Vergleichen nach Wilcoxon - Wilcox ermittelt (Sachs, 1974).

3. ERGEBNISSE

3.1. Verlauf des Körpergewichts unter restriktiver Flüssigkeitstherapie

Das Körpergewicht aller Neugeborener nahm unter der beschriebenen restriktiven Flüssigkeitstherapie ab. Der Zeitpunkt II der Blutvolumenbestimmung deckte sich sehr eng mit dem Zeitpunkt der tatsächlichen maximalen Gewichtsabnahme.

Die Geburtsgewichte betrugen 930 - 1545 g (median 1275 g; Mittelwert $\pm$ SD 1235 $\pm$ 230 g). Die Anfangsuntersuchung I des Blutvolumens erfolgte nach 2 - 14 Stunden (median 6 Stunden; Mittelwert $\pm$ SD 5,9 $\pm$ 4,1 Stunden).

Am Tiefstpunkt des Körpergewichts hatten die Kinder 70 - 255 g (median 110 g; Mittelwert $\pm$ SD 135 $\pm$ 62 g) abgenommen. Der Tiefstpunkt war nach 3 - 5 Tagen (median 3,5 Tagen; Mittelwert 3,7 $\pm$ 1,1 Tagen) erreicht.

Die relative Abnahme des Körpergewichts betrug 9,5 $\pm$ 4,1 % (Mittelwert $\pm$ SD).

Zum Zeitpunkt der Untersuchung II, welche möglichst beim tiefsten Gewicht erfolgen sollte, betrug die mittlere Gewichtsabnahme Mittelwert $\pm$ SD 122 $\pm$ 70 g; median 95 g.

Die Untersuchung II erfolgte nach 2 - 5 Tagen; median 3 Tage; Mittelwert $\pm$ SD 3,2 $\pm$ 1,3 Tage. Das bedeutet, daß die

Untersuchung II recht genau beim tiefsten Gewicht erfolgt war.

Bei der Untersuchung III lagen die Körpergewichte im Mittel $\pm$ SD 31 $\pm$ 33,1 g über dem Geburtsgewicht. Die Untersuchung erfolgte nach 7 - 16 Tagen; median 11 Tagen; Mittelwert $\pm$ SD 11 $\pm$ 3 Tagen.

Die Körpergewichte zu den Untersuchungszeitpunkten I - III sind in Tabelle 1a und Abbildung 1a,b als Absolutwerte und in Tabelle 1b als Relativwerte dargestellt.

3.2. Plasmavolumen unter restriktiver Flüssigkeitstherapie

Das Plasmavolumen der Neugeborenen zum Zeitpunkt I betrug 43,7 $\pm$ 4,3 ml/kg (Mittelwert $\pm$ SD).

Zum Zeitpunkt II betrug das Plasmavolumen 45,4 $\pm$ 4,3 ml/kg (Mittelwert $\pm$ SD).

Zum Zeitpunkt III war das Plasmavolumen auf 51,3 $\pm$ 4,5 ml/kg (Mittelwert $\pm$ SD) angestiegen.

Der Anstieg des Plasmavolumens von I auf III ($p < 0,001$) und von II auf III ($p < 0,05$) waren signifikant. Die Änderungen des Plasmavolumens sind in den Tabellen 8a,c und Abbildungen 8a-d dargestellt.

Relativ zum Plasmavolumen nach der Geburt (Zeitpunkt I = 100 %) betrug das Plasmavolumen zum Zeitpunkt II $104,4 \pm 10,6$ % (Mittelwert $\pm$ SD). Zum Zeitpunkt III war das Plasmavolumen auf $118,4 \pm 14,5$ % (Mittelwert $\pm$ SD) des Ausgangswertes angestiegen. Diese relativen Änderungen sind in den Tabellen 8b,d dargestellt.

3.3. Erythrozytenmasse unter restriktiver Flüssigkeitstherapie

Die Erythrozytenmasse der Neugeborenen zum Zeitpunkt I betrug $38,7 \pm 5,7$ ml/kg (Mittelwert $\pm$ SD).

Zum Zeitpunkt II betrug die Erythrozytenmasse $30,9 \pm 2,5$ ml/kg (Mittelwert $\pm$ SD).

Zum Zeitpunkt III betrug die Erythrozytenmasse $32,1 \pm 4,0$ ml/kg (Mittelwert $\pm$ SD).

Der Abfall der Erythrozytenmasse ($p < 0,001$) zum Zeitpunkt II war signifikant. Die Änderungen der Erythrozytenmasse sind in den Tabellen 9a,c und Abbildungen 9a - d dargestellt.

Relativ zur Erythrozytenmasse nach der Geburt (Zeitpunkt I = 100 %) nahm die Erythrozytenmasse zum Zeitpunkt II auf $80,9 \pm 9,8$ % (Mittelwert $\pm$ SD) ab ($p < 0,001$). Zum Zeitpunkt III betrug die Erythrozytenmasse $84,3 \pm 15,3$ % (Mittelwert $\pm$ SD) des Ausgangswertes. Der Wiederanstieg war

nicht signifikant. Diese relativen Änderungen sind in den Tabellen 9b,d dargestellt.

3.4. Blutvolumen unter restriktiver Flüssigkeitstherapie

Das Blutvolumen der Neugeborenen zum Zeitpunkt I betrug $82,4 \pm 4,7$ ml/kg (Mittelwert $\pm$ SD).

Zum Zeitpunkt II betrug das Blutvolumen $76,3 \pm 5,3$ ml/kg (Mittelwert $\pm$ SD).

Zum Zeitpunkt III betrug das Blutvolumen $83,4 \pm 3,7$ ml/kg (Mittelwert $\pm$ SD).

Der Abfall des Blutvolumens ($p < 0,001$) und der Wiederanstieg ($p < 0,001$) waren signifikant. Die Änderungen des Blutvolumens sind in den Tabellen 7a,c und Abbildungen 7a - d dargestellt.

Relativ zum Blutvolumen nach der Geburt (Zeitpunkt I = 100 %) nahm das Blutvolumen zum Zeitpunkt II auf $92,6 \pm 2,2$ % (Mittelwert $\pm$ SD) ab. Zum Zeitpunkt III war das Blutvolumen auf $101,3 \pm 3,5$ % (Mittelwert $\pm$ SD) des Ausgangswertes angestiegen. Diese Änderungen sind in den Tabellen 7b,d dargestellt.

3.5. Verlauf des Hämatokrits

Der Hämatokrit der Neugeborenen zum Zeitpunkt I betrug $0,53 \pm 0,06$ l/l (Mittelwert $\pm$ SD).

Zum Zeitpunkt II betrug der Hämatokrit $0,46 \pm 0,03$ l/l (Mittelwert $\pm$ SD).

Zum Zeitpunkt III betrug der Hämatokrit $0,43 \pm 0,05$ l/l (Mittelwert $\pm$ SD).

Die Mittelwerte des Hämatokrits verliefen gleichsinnig wie die der Erythrozytenmasse. Der mittlere Hämatokrit fiel signifikant ($p < 0,01$) von I auf II um 13 %, die Erythrozytenmasse um 19 %. Von Zeitpunkt II auf Zeitpunkt III zeigte sich keine signifikante Änderung.

Relativ zum Hämatokrit nach der Geburt (Zeitpunkt I = 100 %) nahm der Hämatokrit zum Zeitpunkt II auf $87,5 \pm 10,8$ % und zum Zeitpunkt III auf $83,1 \pm 14,1$ % (Mittelwert $\pm$ SD) ab. Der Abfall des Hämatokrits von I auf II ($p < 0,01$) und von I auf III ($p < 0,001$) waren signifikant.

Die Hämatokritwerte zu den Untersuchungszeitpunkten I - III sind in den Tabellen 4a,b und Abbildungen 4a,b als Absolut- und Relativwerte dargestellt.

3.6. Verlauf der O_2 - Kapazität

Die Mittelwerte der O_2 - Kapazität verhielten sich gleichsinnig zu den Hämatokrit-Veränderungen. Die mittlere O_2 - Kapazität fiel signifikant ($p < 0,01$) von I auf II um 11 % (von $23,05 \pm 2,31$ ml O_2 /dl auf $20,62 \pm 1,15$ ml O_2 /dl) ab. Die O_2 - Kapazität von II auf III zeigte keine signifikante Änderung ($18,97 \pm 2,27$ ml O_2 /dl) (Tab. 10).

3.7. Verlauf der Serum-Eiweiß-Konzentration

Die Serum-Eiweiß-Konzentration der Neugeborenen zum Zeitpunkt I betrug $4,1 \pm 0,6$ g/dl (Mittelwert $\pm$ SD).

Zum Zeitpunkt II betrug die Serum-Eiweiß-Konzentration $5,2 \pm 0,9$ g/dl (Mittelwert $\pm$ SD); (I - II: $p < 0,05$).

Zum Zeitpunkt III betrug sie $4,7 \pm 0,5$ g/dl (Mittelwert $\pm$ SD). Die Änderung von Zeitpunkt II auf Zeitpunkt III war nicht signifikant. Angaben dazu finden sich in Tabelle 5 und Abbildung 5a,b.

3.8. Systolischer Blutdruck

Der systolische Blutdruck betrug zum Zeitpunkt I $49,4 \pm 4,6$ mmHg, zum Zeitpunkt II $51,4 \pm 4,9$ mmHg und zum Zeitpunkt III $50,4 \pm 5,0$ mmHg. Die Veränderungen waren zu keinem

Zeitpunkt signifikant. Sie lagen stets im Normalbereich (Versmold, 1981).

Die Blutdruckwerte zu den Untersuchungszeitpunkten I - III sind in Tabelle 6 und Abbildung 6a,b dargestellt.

3.9. Flüssigkeits- und Kalorienzufuhr

Die Flüssigkeitszufuhr betrug zum Zeitpunkt I $2,86 \pm 0,4$ ml/kg·h (68,6/kg/d).

Zum Zeitpunkt II betrug die Flüssigkeitszufuhr $4,9 \pm 0,9$ ml/kg·h (117,6 ml/kg/d). Da bis auf ein Kind alle anderen zum Zeitpunkt II Phototherapie erhielten, ist im obengenannten Wert eine um 20 ml/kg/d erhöhte Flüssigkeitszufuhr enthalten.

Zum Zeitpunkt III betrug die Flüssigkeitszufuhr $5,9 \pm 0,9$ ml/kg·h (141,6 ml/kg/d). Zu dieser Zeit erhielt kein Kind Phototherapie.

Die Flüssigkeitszufuhr ist in Tabelle 2 und Abbildung 2a,b dargestellt.

Die Kalorienzufuhr betrug dementsprechend zum Zeitpunkt I $26,2 \pm 5,0$ kcal/kg/d, zum Zeitpunkt II $61,2 \pm 18,2$ kcal/kg/d und zum Zeitpunkt III $100 \pm 13,0$ kcal/kg/d.

Angaben hierzu finden sich in Tabelle 11.

3.10. Diurese

Die Diurese betrug zum Zeitpunkt I (von Geburt bis Abnahme ± 2 h) $1,5 \pm 0,9$ ml/kg $\cdot$ h (Mittelwert $\pm$ SD).

Zum Zeitpunkt II (Mittelwert von 24 h vor II ± 3 h) betrug sie $4,7 \pm 0,8$ ml/kg $\cdot$ h und zum Zeitpunkt III (Mittelwert von 24 h vor III ± 3 h) $4,0 \pm 1,0$ ml/kg $\cdot$ h).

Dieser Verlauf der Diurese ist für Frühgeborene normal (Lorenz, 1982).

Die Diurese ist in Tabelle 3 und Abbildung 3a,b dargestellt.

4. DISKUSSION

Die Frage dieser Arbeit lautete: Wie verändert sich das Blutvolumen unter restriktiver Flüssigkeitstherapie?

Unsere Untersuchungen zeigten, daß das Blutvolumen und die Erythrozytenmasse von Geburt bzw. der ersten Messung unmittelbar nach Geburt bis zum Zeitpunkt des niedrigsten Gewichts abnahmen. Allerdings blieb entgegen unseren Erwartungen das Plasmavolumen unter restriktiver Flüssigkeitstherapie gleich. Die Verminderung des Blutvolumens/kg (7,4 %) ist geringer als die Verminderung des Körpergewichts (9,5 %).

Bis zum Zeitpunkt des Wiedererreichens des Geburtsgewichts nahm dann das Plasmavolumen/kg und in gleicher Weise das Blutvolumen/kg zu, während die Erythrozytenmasse gleich blieb.

Im Folgenden sollen zwei Punkte diskutiert werden:

- I. Welche Faktoren beeinflussen die Grundgrößen Blutvolumen, Plasmavolumen und Erythrozytenmasse?
- II. Welche klinische Bedeutung haben die gemessenen Veränderungen?

4.1. Faktoren, welche die Grundgrößen Blutvolumen, Plasmavolumen und Erythrozytenmasse beeinflussen

4.1.1. Einfluß von Blutentnahmen und Bluttransfusionen auf die Erythrozytenmasse

a) Erythrozytenmasse zum Zeitpunkt der Geburt:

Die Erythrozytenmasse zum Zeitpunkt I entspricht nicht exakt der Erythrozytenmasse unmittelbar nach Geburt, da bereits vor Zeitpunkt I diagnostische Blutentnahmen durchgeführt wurden. Es wurden im Mittel 4,5 ml/kg Vollblut, entsprechend 2,2 ml/kg Erythrozytenmasse abgenommen, gegenüber einer Substitution von 0,6 ml/kg Erythrozytenmasse. Dies bedeutet, daß die Erythrozytenmasse vor der Messung I um im Mittel 1,6 ml/kg (4,1 % von I) vermindert wurde. Korrigiert man die Erythrozytenmasse zum Zeitpunkt I um die vorherige Blutabnahme bzw. Gabe, so ergibt sich eine Erythrozytenmasse zum Zeitpunkt der Geburt von $40,3 \pm 5,9$ ml/kg.

b) Zeitraum von Zeitpunkt I - II:

Zwischen I und II fand sich ein signifikanter Abfall der Erythrozytenmasse ($p < 0,001$) um $11,8 \pm 4,2$ ml/kg und dies, obwohl diagnostische Blutentnahme von Erythrozytenmasse durch Erythrozytengabe nahezu vollständig ausgeglichen wurde, bis auf einen Rest von -1,1 ml/kg (Entnahme: 5,5 ml/kg; Gabe: 4,5 ml/kg). Es bleibt ein unerklärter Abfall von Erythrozytenmasse von $10,7 \pm 3,6$ ml/kg (28 % der EM bei I), welcher nicht durch Blutentnahmen erklärt ist und für den andere Ursachen vorliegen müssen.

Infrage kommen:

- Hämolyse im Kind
- Verminderte Überlebensdauer bzw. Hämolyse der Transfusionserythrozyten
- Verminderte Erythropoese nach der Geburt
- Sequestration von Erythrozyten in die Erythrozytenspeicher (Milz, Leber)
- Blutverluste in andere Räume
- Ungenaue Angaben über Blutentnahme bzw. Transfusion (Dokumentation, Messung), Verlust von Erythrozytenmasse im Blutfilter

Eine Überprüfung bei unseren Patienten ergab keine relevanten Blutverluste, insbesondere keine intrakraniellen, intraabdominellen oder Lungenblutungen.

Die aufgrund von Transfusionen und Blutentnahmen berechnete Erythrozytenmasse zum Zeitpunkt II sollte $41,5 \pm 4,8$ ml/kg betragen. Tatsächlich gemessen wurden zum Zeitpunkt II jedoch nur $30,9 \pm 2,5$ ml/kg. Der ungeklärte Abfall der Erythrozytenmasse von 10,7 ml/kg kann zum Teil erklärt werden durch Transfusion membrangeschädigter Erythrozyten und deren rasche Hämolyse. Nach Untersuchungen von Valier (1967) ist dieser Verlust beim Erwachsenen mit 10 - 20 % der transfundierten Erythrozyten anzusetzen. Das entspricht einer verlorengegangenen Erythrozytenmasse von 0,4 - 0,8 ml/kg. Postuliert man darüberhinaus eine tägliche Hämolyse im Frühgeborenen bis 2,5 % der Erythrozytenmasse/d (3 ml/kg), dann bleibt eine unerklärte Restdifferenz von ca.

6,5 ml/kg, welche wahrscheinlich durch die anderen oben genannten Faktoren bedingt ist.

c) Zeitraum von Zeitpunkt II - III:

Zwischen II und III veränderte sich die Erythrozytenmasse nicht signifikant (+4,6 ml/kg). In dieser Zeit wurde, bei Berücksichtigung aller Transfusionen und Blutabnahmen, im Mittel + 3,3 ml/kg Erythrozytenmasse zugeführt. Dies bedeutet, einen unerklärten Anstieg von $1,4 \pm 7,2$ ml/kg Erythrozytenmasse (4,5 % von II). Dieser Anstieg liegt im Bereich des methodischen Fehlers, mag aber auch ein Wiederscheinen sequestrierter Erythrozyten reflektieren.

4.1.2. Einfluß von Blutentnahmen und Bluttransfusionen auf das Plasmavolumen

a) Plasmavolumen zum Zeitpunkt der Geburt:

Auch das Plasmavolumen zum Zeitpunkt I entspricht nicht genau dem zum Zeitpunkt der Geburt. Wie bereits für die Erythrozytenmasse ausgeführt, wurde zwischen Geburt und Zeitpunkt I auch das Plasmavolumen durch diagnostische Blutentnahmen beeinflusst. Das im Mittel abgenommene Plasmavolumen betrug $2,4 \pm 0,9$ ml/kg, gegenüber einer Substitution von 0,24 ml/kg. Korrigiert um die Abnahme und Gabe, betrüge das Plasmavolumen zum Zeitpunkt der Geburt $46,1 \pm 4,5$ ml/kg. Anders als bei der Erythrozytenmasse ist aber beim Plasmavolumen in der Zeit zwischen Geburt und Zeitpunkt I (im Mittel 6 Stunden) eine Flüssigkeitsverschiebung zwischen interstitieller und intravasaler Flüssigkeit anzunehmen.

b) Zeitraum von Zeitpunkt I - II:

Durch diagnostische Blutabnahmen verminderten wir das Plasmavolumen um $5,9 \pm 2,0$ ml/kg. Unser gemessener Wert zum Zeitpunkt II betrug $45,4 \pm 4,3$ ml/kg, rechnerisch sollte sich ein Plasmavolumen von $42,5 \pm 5,1$ ml/kg ergeben, das bedeutet eine Zunahme von $2,9 \pm 5,6$ ml/kg, die durch Ausgleich mit dem interstitiellen Raum erklärbar ist.

Einfluß weiterer Faktoren auf das Plasmavolumen:

Während die Flüssigkeitszufuhr zwischen Zeitpunkt I - II von $2,9$ ml/kg·h auf $4,9$ ml/kg·h (in der Regel bei Phototherapie am 2. - 5. Tag) erhöht wurde, verdreifachte sich die Diurese von $1,5$ ml/kg·h auf $4,7$ ml/kg·h. Klinisch verschwanden in dieser Zeit Ödeme und Lungenwasser. Der systemische Blutdruck blieb stabil, ebenso hatten die Kinder eine normale Hautperfusion und eine normale kapilläre Füllungszeit.

Das Serum-Protein stieg unter Flüssigkeitsrestriktion um 1 g/dl an, damit vervierfacht sich der onkotische Druck (KOD (mmHg) = $4C - 0,8$; C= Serumeiweißkonzentration in g%) (Abel, 1984). Diese Erhöhung des kolloidosmotischen Drucks (onkotischer Druck) dürfte der Grund dafür sein, das Plasmavolumen zu erhalten und nicht zu vermindern.

c) Zeitraum von Zeitpunkt II - III:

Zwischen Zeitpunkt II und III fand ein signifikanter Anstieg des Plasmavolumens ($p < 0,05$) um $11,2 \pm 4,6$ ml/kg statt. Zusätzlich haben wir einen bekannten Verlust bedingt

durch unsere Blutabnahmen (Abnahme und Gabe) von $3,8 \pm 7,5$ ml/kg und damit die ungeklärte (theoretische) Differenz von $14,9 \pm 8,1$ ml/kg. Das gemessene Plasmavolumen zum Zeitpunkt III betrug $51,3 \pm 4,5$ ml/kg im Gegensatz zum errechneten Plasmavolumen von $36,4 \pm 8,3$ ml/kg.

Folgende Einflüsse könnten die Differenz erklären:

- Veränderungen des onkotischen Drucks
- Verschiebung Extrazellulärflüssigkeit/Intrazellulärflüssigkeit bzw. Interstitielle Flüssigkeit/Intravasale Flüssigkeit
- Flüssigkeitstherapie
- Flüssigkeitszufuhr über den Respirator
- Ungenaue Angaben über Blutentnahmen bzw. Transfusionen

Setzt man die Flüssigkeitszufuhr über den Respirator mit $+30$ ml/kg/d und den insensiblen Wasserverlust mit -30 ml/kg/d an, so ergibt sich rechnerisch kein nennenswerter Einfluß auf das Körperwasser. Die untersuchten Kinder erhielten bis auf eines zwischen Zeitpunkt I und II Phototherapie. Der geschätzte zusätzliche Wasserverlust von 20 ml/kg/d wurde durch eine um diesen Betrag erhöhte Infusionsmenge wieder ausgeglichen. Die Flüssigkeitszufuhr wurde zwischen II und III von $4,9$ ml/kg $\cdot$ h auf $5,9$ ml/kg $\cdot$ h erhöht. Dies entspräche einer wahren Zunahme der Flüssigkeitszufuhr um $1,8$ ml/kg $\cdot$ h, wenn man $0,8$ ml/kg $\cdot$ h als Ausgleich für die Phototherapie ansetzt. Die Diurese änderte sich in dieser Zeit (II - III) nicht signifikant.

Die Proteinkonzentration und der kolloidosmotische Druck blieben gleich trotz Plasmaentzugs. Dies bedeutet, neben ausreichender Flüssigkeitszufuhr eine gesteigerte Proteinsynthese, welche die Zufuhr von Aminosäuren und Kalorien voraussetzt.

4.1.3. Einfluß von Blutentnahmen und Bluttransfusionen auf das gesamte Blutvolumen

a) Blutvolumen zum Zeitpunkt der Geburt:

Die durchschnittliche Blutentnahme vor der ersten Bestimmung betrug $4,5 \pm 1,6$ ml/kg, d.h. das korrigierte Blutvolumen bei Geburt betrug somit 86,9 ml/kg.

b) Zeitraum von Zeitpunkt I - II:

Zum Zeitpunkt II nahm das Blutvolumen von $82,4 \pm 4,7$ ml/kg auf $76,3 \pm 5,3$ ml/kg ab ($p < 0,001$). Unsere durchschnittliche Vollblutabnahme (Entnahme und Gabe) betrug $7,1 \pm 4,0$ ml/kg. Die durchschnittliche Differenz der Blutvolumina zwischen I und II betrug $14,8 \pm 3,6$ ml/kg.

c) Zeitraum von Zeitpunkt II - III:

Zum Zeitpunkt III fanden wir einen signifikanten Anstieg ($p < 0,001$) auf $83,4 \pm 3,7$ ml/kg. Der Anstieg von $16,2 \pm 5,6$ ml/kg zwischen II und III setzte sich zusammen aus einer durchschnittlichen Blutabnahme von $0,9 \pm 11,7$ ml/kg (Abnahme und Gabe) und einer unerklärten Differenz von $17,2 \pm 12,0$ ml/kg. Diese Volumenzunahme bestand überwiegend aus einem höheren Plasmavolumen.

4.2. Klinische Auswirkungen der Veränderungen von Blutvolumen, Plasmavolumen und Erythrozytenmasse unter restriktiver Flüssigkeitstherapie

Bei den Kindern haben wir keine negativen klinischen Auswirkungen unter restriktiver Flüssigkeitstherapie beobachtet. Es muß jedoch betont werden, daß unsere untersuchten AGA-Kinder eine positive Selektion aus unserem Patientengut darstellen. Einflüsse auf die Blutvolumenparameter sollten möglichst unbeeinflusst bleiben von schweren Erkrankungen und deren Therapie.

Außerdem sei ausdrücklich festgestellt, daß das Design dieser Studie grundsätzlich ungeeignet ist, die Auswirkungen restriktiver Flüssigkeitstherapie auf die unten genannten klinischen Komplikationen zu prüfen. Hierzu wäre eine randomisierte Studie mit größeren Fallzahlen erforderlich. Dennoch seien hier unsere klinischen Erfahrungen aufgeführt.

Die Kinder hatten nie klinische Zeichen einer Hypovolämie. Es bestand eine normale Herzfrequenz, es kam zu keiner Abnahme der Herzgröße im a.p. Röntgenbild. Der Blutdruck war stabil. Es sei betont, daß der Blutdruck bei kranken Neugeborenen kein sicherer Indikator des Blutvolumens ist (Barr 1977). Bauer (1985) fand eine Korrelation des Blutdrucks zum Blutvolumen nur im hyper- und hypovolämischen Bereich nicht aber bei Normovolämie. Die kapilläre Füllungszeit lag bei allen Kindern unter zwei Sekunden. Die Kinder zeigten während des gesamten Untersuchungszeitraums keine Anzeichen

einer eingeschränkten Nierenfunktion, die Diurese lag im Normbereich.

Auf der anderen Seite hatten die Kinder keine Zeichen der Hypervolämie. Die Kinder hatten keine erhöhte Inzidenz eines Persistierenden Ductus arteriosus und den daraus resultierenden Komplikationen wie Lungenödem, Herzinsuffizienz, nekrotisierende Enterokolitis und der Notwendigkeit eines medikamentösen bzw. operativen Ductusverschlusses. Keine erhöhte Inzidenz von Hirnblutungen, keine vermehrten, respiratorischen Probleme, wie interstitielles Emphysem, Pneumothorax, Langzeitbeatmung und Bronchopulmonale Dysplasie. Von neun der primär beatmeten Kinder waren zum Zeitpunkt II bereits sechs Kinder extubiert und mußten nicht mehr reintubiert werden. Wir führen dies auf ein vermindertes Lungenwasser zurück.

Bedingt durch die restriktive Flüssigkeitszufuhr erhielten die Kinder bis zum Zeitpunkt II zu wenig Kalorien (62 kcal/kg/d) und Aminosäuren für die benötigte Proteinsynthese, so daß ein Teil des Gewichtsverlustes einem Verlust von fester Körpersubstanz entsprechen könnte. Untersuchungen von Okken (1984), die allerdings an SGA-Kindern durchgeführt wurden, zeigten, daß die Kinder während des Hungerzustandes feste Substanz und Flüssigkeit im Verhältnis ihres Anteils an der Körperzusammensetzung verlieren. Nach Senterre (1984) sollten ca. 3 g/kg/d Eiweiß zugeführt werden um eine für Wachstum ausreichende Proteinsynthese zu gewährleisten. Außerdem

sollte das abgenommene Plasma ersetzt werden um den Kindern keine zusätzliche Proteinsynthese abzuverlangen.

Aus dem stabilen Zustand der Kinder und den bekannten kontrollierten klinischen Studien, leiten wir die Berechtigung ab, die Flüssigkeitstherapie in der beschriebenen Form beizubehalten, wohl wissend, die Kinder in den ersten Tagen unterkalorisch zu ernähren. Es sei jedoch noch einmal betont, daß alle untersuchten Kinder wenig beeinträchtigt und für das Gestationsalter normalgewichtig (AGA-Kinder) waren. Für die Behandlung von Kindern, die untergewichtig für ihr Gestationsalter (SGA-Kinder) und/oder primär schwer krank sind, mögen unsere Befunde nicht verbindlich sein.

Unabhängig vom Plasmaentzug dürfte von erheblicher Bedeutung die trotz Erythrozytensubstitution verminderte Erythrozytenmasse und die damit verbundene verminderte O_2 - Transportkapazität sein, welches immerhin bedeutet, daß der arterielle O_2 - Gehalt bei Normoxämie zum Zeitpunkt II 30 % geringer ist als zum Zeitpunkt I. Ob diese verminderte O_2 - Kapazität mit einer Verminderung der O_2 - Entladungskapazität an die Gewebe einhergeht, muß offen bleiben, da wir leider keine Messungen des fetalen Hämoglobins oder des $p50$ - Wertes durchgeführt haben. Es wäre immerhin denkbar, daß mit zunehmendem Anteil an adultem Hämoglobin (Rechtsverschiebung der O_2 - Dissoziationskurve) die O_2 - Entladungskapazität wesentlich weniger beeinträchtigt ist als die O_2 - Transportkapazität.

Die vorliegende Untersuchung zeigte uns weiter, daß unsere diagnostischen Blutentnahmen ein erhebliches Ausmaß haben. Bis zum Zeitpunkt III wurden immerhin ca. ein Drittel (34,5 %) des Blutvolumens vom Zeitpunkt I entnommen, von welchem die Erythrozytenmasse vollständig ersetzt wurde, jedoch nicht das Plasmavolumen. Um ihr Blutvolumen aufrecht zu erhalten, mußten die Kinder den Verlust an Erythrozyten durch Hämolyse und den Verlust an Plasma durch Neubildung von Plasma ausgleichen.

Unsere klinische Konsequenz aus diesen Beobachtungen wäre es bei den Kindern mit restriktiver Flüssigkeitstherapie das entnommene Blut erstens sofort und zweitens mit hämatokritgleichem Blut zu ersetzen.

Unbeantwortet bleibt darüberhinaus die relevante Frage, ob der Gewichtsverlust unter restriktiver Flüssigkeitstherapie lediglich durch eine negative Wasserbilanz erklärbar ist oder aber auch einen Hungerzustand mit Verlust von fester Körpersubstanz dargestellt. Um diese Frage zu beantworten, wäre in einer weitergehenden Studie zu klären, wie sich nicht nur das Blutvolumen sondern auch das Gesamtkörperwasser und die feste Körpersubstanz verhalten.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, bei sehr kleinen Frühgeborenen die Veränderungen des Blutvolumens, des Plasmavolumens und der Erythrozytenmasse unter restriktiver Flüssigkeitstherapie zu untersuchen. Zusätzlich sollte überprüft werden, ob diese Veränderungen klinische Auswirkungen hatten.

Für Flüssigkeitsrestriktion spricht die Elimination von excessivem Lungenwasser, die geringere Inzidenz eines Ductus Botalli apertus und die Verminderung von Hirnblutungen. Gegen eine Flüssigkeitsrestriktion spräche eine mögliche Hypovolämie mit ihren negativen Auswirkungen wie vermindertem Herzzeitvolumen, Hypotension und Oligurie.

Untersucht wurden zehn AGA - Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 27 - 31 Schwangerschaftswochen und einem Geburtsgewicht von 930 - 1545 g.

Das Plasmavolumen wurde mit der Evans Blau Verdünnungsmethode in der Modifikation nach Linderkamp bestimmt, das Blutvolumen und die Erythrozytenmasse wurden vom Plasmavolumen und dem venösen Hämatokrit, der um das "trapped Plasma" korrigiert wurde, berechnet.

Unsere Untersuchungen zeigten, daß Blutvolumen und Erythrozytenmasse von Geburt bis zum Erreichen des niedrigsten Gewichts abnahmen (Tag 3), das Plasmavolumen jedoch entgegen unseren Erwartungen unverändert blieb, d.h. es kam trotz Flüssigkeitsrestriktion zu keiner Verminderung des Plasmavolumens. Die Erythrozytenmasse fiel dagegen ab, obwohl entnommene Erythrozyten wieder substituiert worden waren. Der Abfall des Blutvolumens um 7,5 % war somit fast ausschließlich durch den Abfall der Erythrozytenmasse bedingt. Bis zum Wiedererreichen des Geburtsgewichts (Tag 11) war das Ausgangsblutvolumen wieder erreicht durch Zunahme des Plasmavolumens, während die Erythrozytenmasse gleich blieb.

Es wurden keine negativen klinischen Auswirkungen unter restriktiver Flüssigkeitstherapie beobachtet. Es kam zu keiner Oligurie, im Gegenteil, die Urinausscheidung nahm zu. Die Kinder blieben in jedem Fall normotensiv. Sie hatten nie Zeichen einer Hypovolämie, die periphere Hautperfusion war nicht beeinträchtigt.

Nach diesen Daten erscheint uns eine restriktive Flüssigkeitstherapie bei kleinen Frühgeborenen hinsichtlich zirkulatorischer Auswirkung vertretbar. Insbesondere vor dem Hintergrund der jüngsten Diskussionen, daß die Langzeitprognose Frühgeborener von der zerebralen Perfusion abhängen dürfte.

6. TABELLEN UND ABBILDUNGEN

6.1. Abkürzungen

AGA	appropriate - for - gestational age
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
BV	Blutvolumen
EM	Erythrozytenmasse
Gest.alter	Gestationsalter
Hkt	Hämatokrit
ICH	Intracranial Hemorrhage (Intrakranielle Blutung)
KOD	Kolloidosmotischer Druck
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
Pneu	Pneumothorax
PV	Plasmavolumen
RDS	Respiratory distress syndrome (Atemnotsyndrom)
SD	Standardabweichung
SGA	Small - for - gestational age (Mangelgeborenes)
SSW	Schwangerschaftswochen
$\bar{x}$	Mittelwert

6.2. Tabellen

Tabelle 1a

(siehe auch Abb. 1a,b S. 54,55)

Körpergewicht (g)

Pat.	Untersuchungszeitpunkt		
	1 nach Geburt	2 Min.Gewicht	3 wieder Geb.gew.
1	1130	1040	1210
2	1545	1290	1530
3	930	860	1010
4	960	895	1005
5	1495	1390	1490
6	955	900	1020
7	1250	1170	1250
8	1420	1240	1410
9	1300	1200	1290
10	1350	1130	1350
$\bar{x}$	1235	1112	1257
SD	231	182	196

1 vs 2 $p < 0,001$ 1 vs 3 $p < n.s.$ 2 vs 3 $p < 0,001$ Tabelle 1b

Relative Änderung des Körpergewichts (%)

Pat.	Untersuchungszeitpunkt		
	1 nach Geburt	2 Min.Gewicht	3 wieder Geb.gew.
1	100	92,0	107,1
2	100	83,5	99,0
3	100	92,5	108,6
4	100	93,2	104,7
5	100	93,0	99,7
6	100	94,2	106,8
7	100	93,6	100,0
8	100	87,3	99,3
9	100	92,3	99,2
10	100	83,7	100,0
$\bar{x}$		90,5	102,4
SD		4,1	3,9

1 vs 2 $p < 0,001$ 1 vs 3 $p < n.s.$ 2 vs 3 $p < 0,001$

Tabelle 2
(siehe auch Abb. 2a,b S. 56)

Flüssigkeitszufuhr (ml/kg·h)

Pat.	Untersuchungszeitpunkt		
	1 nach Geburt	2 Min.Gewicht	3 wieder Geb.gew.
1	2,9	4,7	6,9
2	3,3	4,7	5,0
3	2,5	4,0	5,0
4	2,5	3,3	4,4
5	3,4	5,2	6,3
6	2,5	4,7	6,3
7	2,5	5,0	5,8
8	2,9	5,2	6,3
9	3,2	6,7	6,9
10	2,9	5,5	6,3
$\bar{x}$	2,9	4,9	5,9
SD	0,4	0,9	0,9

1 vs 2 $p < 0,01$

1 vs 3 $p < 0,001$

2 vs 3 $p < 0,01$

Tabelle 3
(siehe auch Abb. 3a,b S. 57)

Diurese (ml/kg·h)

Pat.	Untersuchungszeitpunkt		
	1 nach Geburt	2 Min.Gewicht	3 wieder Geb.gew.
1	1,8	5,6	5,3
2	0,8	5,2	3,2
3	1,1	4,2	2,4
4	1,3	5,1	3,8
5	1,8	4,1	5,6
6	3,6	5,7	4,9
7	1,8	3,2	3,2
8	0,0	3,9	4,0
9	1,2	4,5	3,7
10	2,0	5,1	4,3
$\bar{x}$	1,5	4,7	4,0
SD	0,9	0,8	1,0

1 vs 2 $p < 0,001$

1 vs 3 $p < 0,05$

2 vs 3 $p < n.s.$

Tabelle 4a
(siehe auch Abb. 4a,b S. 58)

Hämatokrit, venös (Vol%)

Pat.	Untersuchungszeitpunkt		
	1 nach Geburt	2 Min.Gewicht	3 wieder Geb.gew.
1	55	43	40
2	42	46	45
3	58	50	40
4	51	42	48
5	62	50	53
6	48	45	42
7	60	45	36
8	52	41	44
9	48	47	46
10	51	47	38
$\bar{X}$	52,7	45,6	43,2
SD	6,1	3,1	5,1
1 vs 2 $p < 0,01$			
1 vs 3 $p < 0,001$			
2 vs 3 $p < n.s.$			

Tabelle 4b

Relative Änderung des Hämatokrits (%)

Pat.	Untersuchungszeitpunkt		
	1 nach Geburt	2 Min.Gewicht	3 wieder Geb.gew.
1	100	78,2	72,7
2	100	109,5	107,1
3	100	86,2	69,0
4	100	82,4	94,1
5	100	80,6	85,5
6	100	93,8	87,5
7	100	75,0	60,0
8	100	78,8	84,6
9	100	97,9	95,8
10	100	92,2	74,5
$\bar{X}$		87,5	83,1
SD		10,8	14,1
1 vs 2 $p < 0,01$			
1 vs 3 $p < 0,001$			
2 vs 3 $p < n.s.$			

Tabelle 5

(siehe auch Abb. 5a,b S. 59)

Serum - Protein (g/dl)

Pat.	Untersuchungszeitpunkt		
	1 nach Geburt	2 Min.Gewicht	3 wieder Geb.gew.
1	5,2	5,6	4,8
2	3,4	5,6	4,1
3	4,1	3,3	4,8
4	3,6	5,2	4,7
5	4,3	4,6	5,7
6	4,7	5,5	4,5
7	4,1	5,1	4,6
8	3,9	4,9	4,5
9	4,2	5,4	4,9
10	3,4	5,5	4,4
$\bar{x}$	4,1	5,1	4,7
SD	0,57	0,7	0,42
1 vs 2	p<0,05		
1 vs 3	p<n.s.		
2 vs 3	p<n.s.		

Tabelle 6

(siehe auch Abb. 6a,b S. 60)

Systolischer Blutdruck (mmHg)

Pat.	Untersuchungszeitpunkt		
	1 nach Geburt	2 Min.Gewicht	3 wieder Geb.gew.
1	50	54	50
2	48	54	50
3	42	40	45
4	48	48	44
5	50	52	58
6	44	54	44
7	52	56	57
8	54	52	50
9	58	56	54
10	48	48	52
$\bar{x}$	49,4	51,4	50,4
SD	4,6	4,9	5,0
1 vs 2	p<n.s.		
1 vs 3	p<n.s.		
2 vs 3	p<n.s.		

Tabelle 7a
(siehe auch Abb. 7a,b S. 61)

Blutvolumen (ml/kg)

Pat.	Untersuchungszeitpunkt		
	1 nach Geburt	2 Min.Gewicht	3 wieder Geb.gew.
1	83,2	76,1	82,4
2	79,2	72,2	80,7
3	75,7	68,2	79,4
4	81,0	73,2	87,4
5	83,6	76,5	81,6
6	81,3	74,7	82,8
7	92,5	86,9	90,1
8	83,0	80,6	86,4
9	86,2	81,1	84,7
10	78,0	73,5	78,3
$\bar{X}$	82,4	76,3	83,4
SD	4,7	5,3	3,7
1 vs 2	p<0,001		
1 vs 3	p<n.s.		
2 vs 3	p<0,001		

Tabelle 7b

Relative Änderung des Blutvolumens/kg (%)

Pat.	Untersuchungszeitpunkt		
	1 nach Geburt	2 Min.Gewicht	3 wieder Geb.gew.
1	100	91,5	99,0
2	100	91,2	101,9
3	100	90,1	104,9
4	100	90,4	107,9
5	100	91,5	97,6
6	100	91,9	101,8
7	100	93,9	97,4
8	100	97,1	104,0
9	100	94,1	98,3
10	100	94,2	100,4
$\bar{X}$		92,6	101,3
SD		2,2	3,5
1 vs 2	p<0,001		
1 vs 3	p<n.s.		
2 vs 3	p<0,001		

Tabelle 7c

(siehe auch Abb. 7c,d S. 62)

Blutvolumen absolut (ml)

Pat.	Untersuchungszeitpunkt		
	1 nach Geburt	2 Min.Gewicht	3 wieder Geb.gew.
1	94,0	79,1	99,7
2	122,4	93,1	123,4
3	70,4	58,6	80,2
4	77,7	65,5	91,8
5	125,0	106,3	121,5
6	77,7	67,2	84,5
7	115,6	101,7	112,7
8	117,9	99,9	121,8
9	112,1	97,3	109,3
10	105,3	83,1	105,7
$\bar{x}$	101,8	85,2	105,1
SD	20,4	17,0	15,7
1 vs 2	p<0,001		
1 vs 3	p<n.s.		
2 vs 3	p<0,001		

Tabelle 7d

Blutvolumen absolut (% Änderung)

Pat.	Untersuchungszeitpunkt		
	1 nach Geburt	2 Min.Gewicht	3 wieder Geb.gew.
1	100	84,1	106,1
2	100	76,1	100,8
3	100	83,2	113,9
4	100	84,2	112,9
5	100	85,0	96,6
6	100	86,5	108,8
7	100	88,0	97,5
8	100	84,7	103,3
9	100	86,8	97,5
10	100	78,9	100,4
$\bar{x}$		83,8	103,8
SD		3,7	6,4
1 vs 2	p<0,001		
1 vs 3	p<n.s.		
2 vs 3	p<0,001		

Tabelle 8a
(siehe auch Abb. 8a,b S. 63)

Plasmavolmen (ml/kg)

Pat.	Untersuchungszeitpunkt		
	1 nach Geburt	2 Min.Gewicht	3 wieder Geb.gew.
1	42,5	47,0	53,0
2	49,6	42,6	48,4
3	36,6	37,8	51,2
4	44,3	45,8	50,0
5	37,5	42,5	43,1
6	46,6	44,8	51,9
7	43,1	52,1	61,3
8	44,6	51,2	52,6
9	49,4	47,2	50,0
10	42,6	42,8	51,9
$\bar{X}$	43,7	45,4	51,3
SD	4,3	4,3	4,5

1 vs 2 $p < n.s.$
 1 vs 3 $p < 0,001$
 2 vs 3 $p < 0,05$

Tabelle 8b

Relative Änderung des Plasmavolumens/kg (%)

Pat.	Untersuchungszeitpunkt		
	1 nach Geburt	2 Min.Gewicht	3 wieder Geb.gew.
1	100	110,6	124,7
2	100	85,9	97,6
3	100	103,3	139,9
4	100	103,4	112,9
5	100	113,3	114,9
6	100	96,1	111,4
7	100	120,9	142,2
8	100	114,8	117,9
9	100	95,5	101,2
10	100	100,5	121,8
$\bar{X}$		104,4	118,4
SD		10,6	14,5

1 vs 2 $p < n.s.$
 1 vs 3 $p < 0,001$
 2 vs 3 $p < 0,05$

Tabelle 8c

(siehe auch Abb. 8c,d S. 64)

Plasmavolumen absolut (ml)

Pat.	Untersuchungszeitpunkt		
	1 nach Geburt	2 Min.Gewicht	3 wieder Geb.gew.
1	48,0	48,9	64,2
2	76,6	55,0	74,0
3	34,1	32,5	51,7
4	42,5	41,0	50,3
5	56,1	59,0	64,2
6	44,5	40,3	52,9
7	53,9	60,9	76,6
8	63,3	63,4	74,1
9	64,2	56,6	64,6
10	57,5	48,4	70,1
$\bar{x}$	54,1	50,6	64,3
SD	12,3	10,2	9,8

1 vs 2 $p < n.s.$
 1 vs 3 $p < 0,001$
 2 vs 3 $p < 0,05$

Tabelle 8d

Plasmavolumen absolut (%Änderung)

Pat.	Untersuchungszeitpunkt		
	1 nach Geburt	2 Min.Gewicht	3 wieder Geb.gew.
1	100	101,9	133,8
2	100	71,8	96,6
3	100	95,3	151,6
4	100	96,5	118,4
5	100	105,2	114,4
6	100	90,6	118,9
7	100	113,0	142,1
8	100	100,2	117,1
9	100	88,2	100,6
10	100	84,2	121,9
$\bar{x}$		94,7	121,5
SD		11,7	17,1

1 vs 2 $p < n.s.$
 1 vs 3 $p < 0,001$
 2 vs 3 $p < 0,05$

Tabelle 9a

(siehe auch Abb. 9a,b S. 65)

Erythrozytenmasse (ml/kg)

Pat.	Untersuchungszeitpunkt		
	1 nach Geburt	2 Min.Gewicht	3 wieder Geb.gew.
1	40,7	29,1	29,3
2	29,6	29,5	32,3
3	39,1	30,3	28,3
4	36,8	27,4	37,3
5	46,1	34,0	38,5
6	34,7	29,9	31,0
7	49,4	34,8	28,9
8	38,4	29,4	33,8
9	36,8	33,9	34,7
10	35,4	30,7	26,4
$\bar{X}$	38,7	30,9	32,1
SD	5,7	2,5	4,0
1 vs 2 $p < 0,001$			
1 vs 3 $p < 0,01$			
2 vs 3 $p < n.s.$			

Tabelle 9b

Relative Änderung der Erythrozytenmasse/kg (%)

Pat.	Untersuchungszeitpunkt		
	1 nach Geburt	2 Min.Gewicht	3 wieder Geb.gew.
1	100	71,5	72,0
2	100	99,7	109,1
3	100	77,5	72,4
4	100	74,5	101,4
5	100	73,8	83,5
6	100	86,2	89,3
7	100	70,4	58,5
8	100	76,6	88,0
9	100	92,1	94,3
10	100	86,7	74,6
$\bar{X}$		80,9	84,3
SD		9,8	15,3
1 vs 2 $p < 0,001$			
1 vs 3 $p < 0,01$			
2 vs 3 $p < n.s.$			

Tabelle 9c

(siehe auch Abb. 9c,d S. 66)

Erythrozytenmasse absolut (ml)

Pat.	Untersuchungszeitpunkt		
	1 nach Geburt	2 Min.Gewicht	3 wieder Geb.gew.
1	46,0	30,3	35,5
2	45,8	38,1	49,4
3	36,3	26,1	28,6
4	35,3	24,5	37,5
5	68,9	47,3	57,3
6	33,2	26,9	31,6
7	61,7	40,7	36,1
8	54,6	36,4	47,7
9	47,9	40,7	44,7
10	47,8	34,7	35,6
$\bar{X}$	47,8	34,6	40,4
SD	11,5	7,5	9,0

1 vs 2 $p < 0,001$
 1 vs 3 $p < 0,01$
 2 vs 3 $p < n.s.$

Tabelle 9d

Erythrozytenmasse absolut (% Änderung)

Pat.	Untersuchungszeitpunkt		
	1 nach Geburt	2 Min.Gewicht	3 wieder Geb.gew.
1	100	65,9	77,2
2	100	83,2	107,9
3	100	71,9	78,8
4	100	69,4	106,2
5	100	68,7	83,2
6	100	81,0	95,2
7	100	66,0	58,5
8	100	66,7	87,4
9	100	85,0	93,3
10	100	72,6	74,5
$\bar{X}$		73,0	86,2
SD		7,3	15,1

1 vs 2 $p < 0,001$
 1 vs 3 $p < 0,01$
 2 vs 3 $p < n.s.$

Tabelle 10O₂ - Kapazität (ml/dl)

Pat.	Untersuchungszeitpunkt		
	1 nach Geburt	2 Min.Gewicht	3 wieder Geb.gew.
1	26,4	19,3	17,8
2	18,8	20,5	18,1
3	23,9	20,0	17,6
4	22,2	18,8	21,4
5	25,9	22,4	23,3
6	21,0	20,1	18,8
7	24,7	20,8	16,0
8	23,2	20,8	19,7
9	21,6	22,2	20,5
10	22,8	21,3	16,5
$\bar{x}$	23,1	20,6	19,0
SD	2,3	1,2	2,3
1 vs 2	p<0,01		
1 vs 3	p<0,001		
2 vs 3	p<n.s.		

Tabelle 11

Kalorienzufuhr (kcal/kg/die)

Pat.	Untersuchungszeitpunkt		
	1 nach Geburt	2 Min.Gewicht	3 wieder Geb.gew.
1	25	61	115
2	29	68	97
3	22	36	94
4	23	31	73
5	37	84	105
6	22	44	104
7	23	80	99
8	23	70	104
9	26	72	119
10	32	66	90
$\bar{x}$	26,2	61,2	100
SD	5,0	18,2	13,0
1 vs 2	p<0,001		
1 vs 3	p<0,001		
2 vs 3	p<0,001		

Tabelle 12

Blutvolumen bei restriktiver und reichlicher Flüssigkeits-
therapie ¹⁾

	170 ml/kg/d ²⁾		70 ml/kg/d ³⁾	
Blutvolumen	$\bar{x}$	95,2	$\bar{x}$	76,3
(ml/kg)	SD	± 10,4	SD	± 5,3
Alter	$\bar{x}$	1,3	$\bar{x}$	3,2
in Tagen	SD	± 0,5	SD	± 1,3

1) Flüssigkeitszufuhr in den ersten 24 Stunden

2) Strohacker (1985); Bauer (1985); siehe Tabelle

3) Diese Arbeit

Tabelle 13:

Klinische Daten der untersuchten Kinder

Nr.	Gest.alter (Wochen)	Geb.gew. (g) *	RDS I-IV°	Interst. Emphysem	Pneu	PDA	BPD I-IV°	ICH I-IV°	Sepsis (pos.BK)
1	30	1130	-	-	-	-	-	-	-
2	29	1545	-	-	-	(?) hämodyn. nicht wirksam	-	-	-
3	30	930	I	-	-	-	-	-	-
4	28	960	II	-	-	Indom.- Verschluß	-	-	-
5	31	1495	-	-	-	-	-	-	-
6	27	955	II	-	-	-	-	I	-
7	30	1250	-	-	-	-	-	-	-
8	29	1420	-	-	-	-	-	-	-
9	29	1300	-	-	-	-	-	-	Staph. epid. (1.Tag)
10	29	1350	-	-	-	-	-	-	-

* Alle Geburtsgewichte ≥10: Perzentile für das Gestationsalter

Dieser Plan dient der Grundorientierung. Er muß nach klinischem Bild, Laborwerten modifiziert werden.

1. Tag

Mengen (ml) pro Kilogramm Körpergewicht und Tag

Gewicht (g)	Glukose 10%	Aminovenös päd 10%	Kalzium- glukonat 10%	Magnorbin 20%	Kalorien	Gesamt ml/kg
über 2500	80	-	5	-	32	85
2000-2500	85	10	5	0,5	38	100
1500-2000	65	10	5	0,5	30	80
1250-1500	55	10	5	0,5	26	70
1000-1250	45	10	5	0,5	22	60
unter 1000	45	10	5	0,5	22	60

2. Tag: wie 1. Tag

Flüssigkeit +15ml/kg; variieren nach 1. Gewicht, 2. Urinmenge, Ödeme, 3. spez.-Gewicht (ob. Grenze 1007).
 Setzt ggf. mehr Glukose*, bei sympt. Ductus: Flüssigkeit einschränken (50-75 ml/kg/d)-Kalorien steigern

sowie: 2 mÄq Na/kg/d

1 mÄq K/kg/d (bei ausreichender renaler Ausscheidung)

20 ml Aminovenös 10%/kg/d

1 ml Multibionta/kg/d

1 ml Inzolen/kg/d (Spurenelemente)

6 ml Intralipid 10%/kg/d (unter 1500g, ohne Sepsis)

Tag: wie 2. Tag

Flüssigkeit +15ml/kg; möglichst mehr Glukose; Aminovenös 20ml/kg/d; 12ml/kg/d Intralipid 10%

sowie: 3-4 mÄq Na/kg/d

1-2 mÄq K/kg/d (bei ausreichender renaler Ausscheidung)

1,2 mmol Phosphat/kg/d (Gluc.-1-Phosphat 1 molar, bzw. Elektrolytlsg. (Na,K,Cl,P)

Glukosezufuhr variieren nach 1. Blutzucker (max. 150mg%), 2. Urinzucker (wenn positiv, Zufuhr reduzieren)

Tabelle 17

Grundregeln der Flüssigkeitszufuhr bei FG < 1500g (ml/kg/d)

1. Tag 60	<u>Bedingungen:</u>
2. Tag 75	Inkubator, Feuchtigkeit >60%, Plastikfolie;
3. Tag 90	Beatmung;
4. Tag 110	keine Phototherapie, keine Nahrungszufuhr,
5. Tag 130	wenig Aktivität.
ab 6. Tag 150	Erhöhen um 25% (ca. 20ml/kg/d), wenn Photo- therapie, nicht beatmet oder keine Plastikfolie

Angestrebt werden:

- Gewichtsabnahme um 2-5%/d während der ersten beiden Tage und um 8-15% insgesamt
- Urinausscheidung >0,5ml/kg·h am 1. Tag, dann > 2ml/kg·h;
- spezifisches Gewicht des Urins 1003 - 1010ml/g.

Kontrollen:

- Flüssigkeitsbilanz mindestens 12 stündlich
- Körpergewicht 12-24 stündlich
- spezifisches Gewicht + Glucostix des Urins

Die folgenden Entscheidungen sind mindestens alle 12 Stunden neu festzusetzen:

Zufuhr steigern:

- wenn Urinmenge > Einfuhr: Diurese ersetzen
- wenn Urinmenge < 0,5ml/kg·h während 8 Stunden und keine Überwässerung oder wenn spezifisches Gewicht des Urins > 1010 in 3 folgenden Urinproben oder wenn Gewichtsabnahme > 5%/d in ersten 2 Tagen bzw. > 13% insgesamt +20ml/kg/d oder mehr zusätzlich
- Dehydratation: Infusion auf 150ml/kg/d und mehr steigern

Zufuhr reduzieren (und/oder Furosemid geben):

- wenn Gewichtsverlust < 1-2%/d während der ersten 5 Tage oder wenn spezifisches Gewicht des Urins < 1003 in 3 folgenden Proben: auf 60ml/kg/d
- wenn Gewichtszunahme während der ersten 3 Tage oder Herzinsuffizienz (Ductus!) oder Niereninsuffizienz (ohne Hypovolämie) oder inadäquat-gesteigerte ADH-Sekretion: auf 30ml/kg/d + Diurese
- wenn Ödeme oder Gewichtsanstieg > 3% während der ersten 5 Tage: auf 30-40ml/kg/d

Tabelle nach Versmold, Linderkamp (1984)

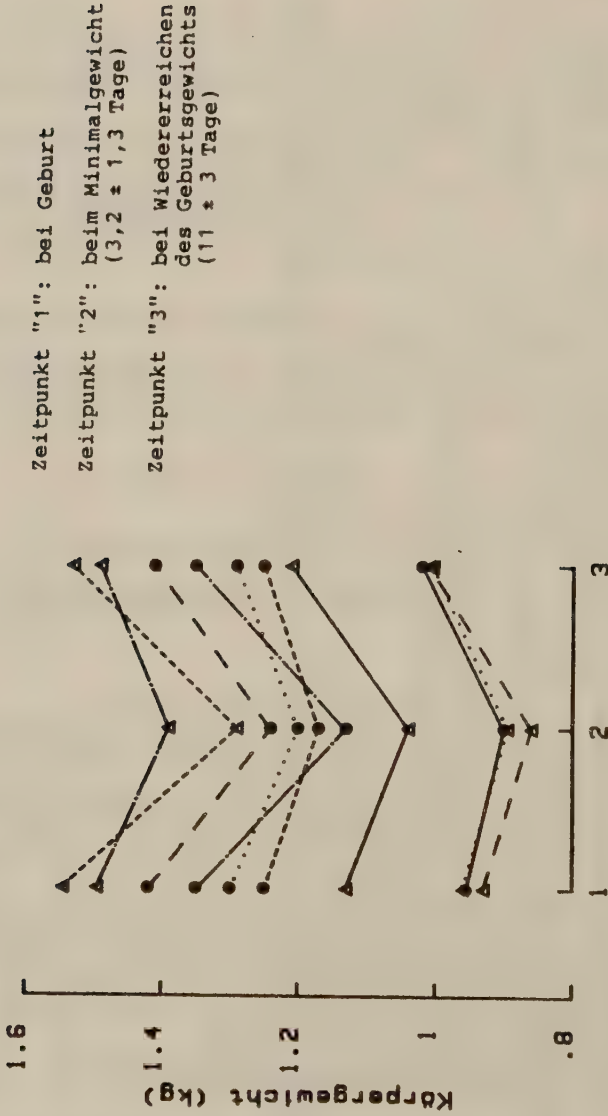
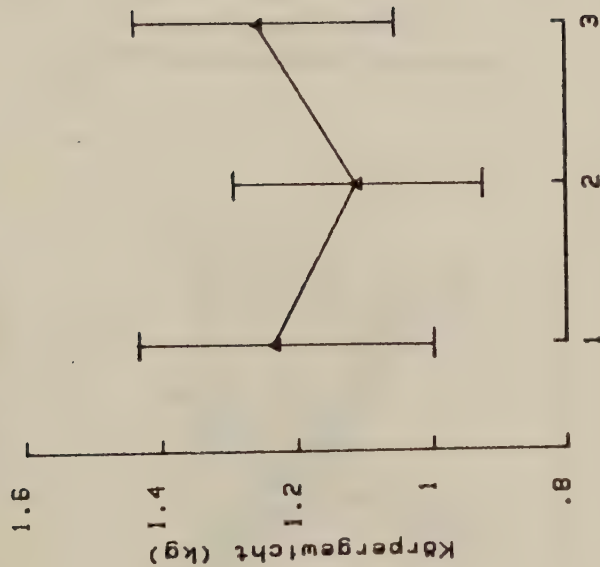


Abb. 1a: Körpergewicht (kg) von 10 AGA Frühgeborenen < 1500 g unter restriktiver Flüssigkeits-therapie.



Körpergewicht (kg) von 10 AGA Frühgeborenen <1500g unter restriktiver Flüssigkeitstherapie
Abb.1b: Angabe als Mittelwert $\pm$ SD

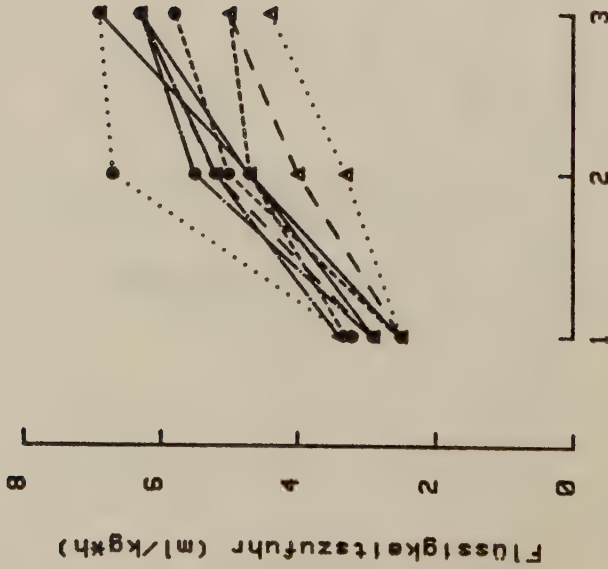


Abb. 2a: Flüssigkeitszufuhr (ml/kg·h) bei Flüssigkeitsrestriktion (s. Legende Abb. 1)

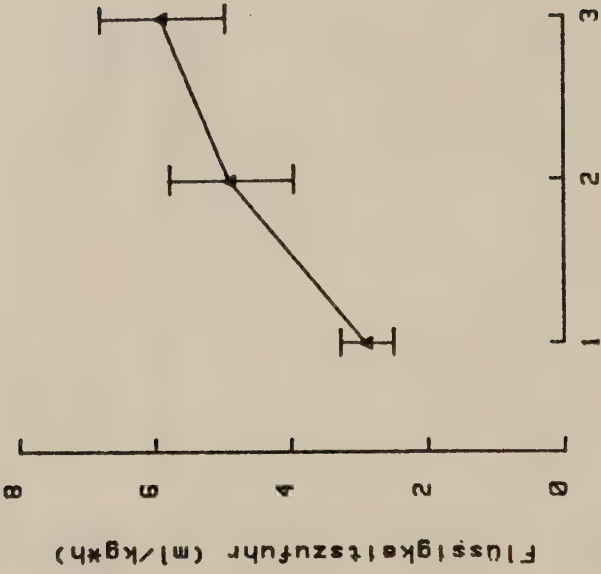


Abb. 2b: Angabe als Mittelwert $\pm$ SD

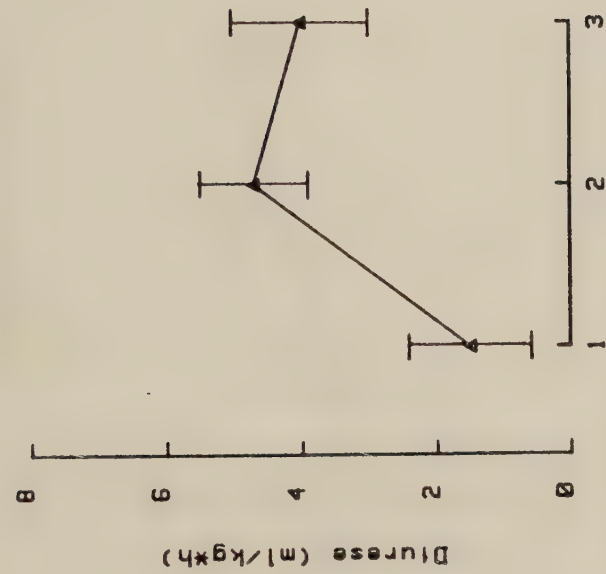
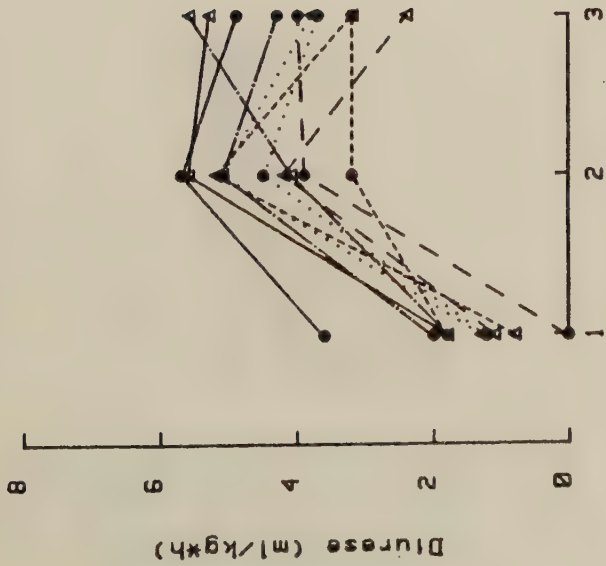
Abb. 3b: Angabe als Mittelwert $\pm$ SD

Abb. 3a: Diurese (ml/kg·h) bei Flüssigkeitsrestriktion (s. Legende Abb. 1)

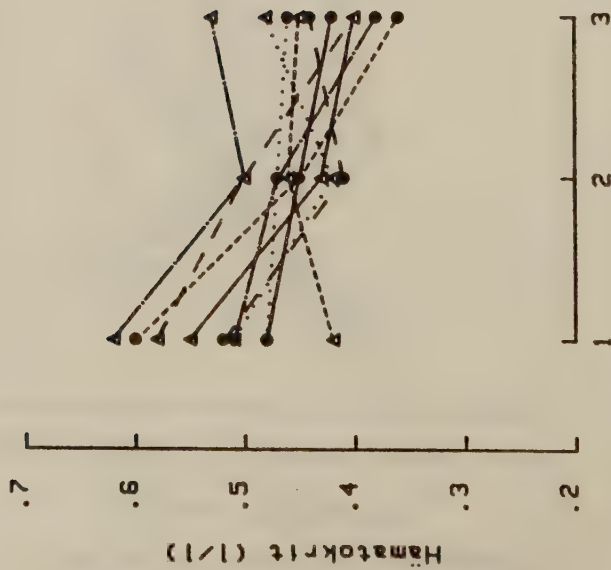


Abb. 4a: Hämatokrit (l/l) bei Flüssigkeitsrestriktion (s. Legende Abb. 1)

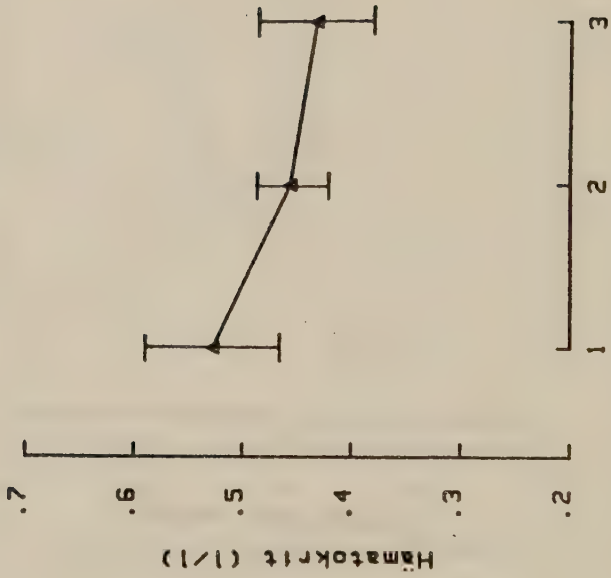


Abb. 4b: Angabe als Mittelwert $\pm$ SD

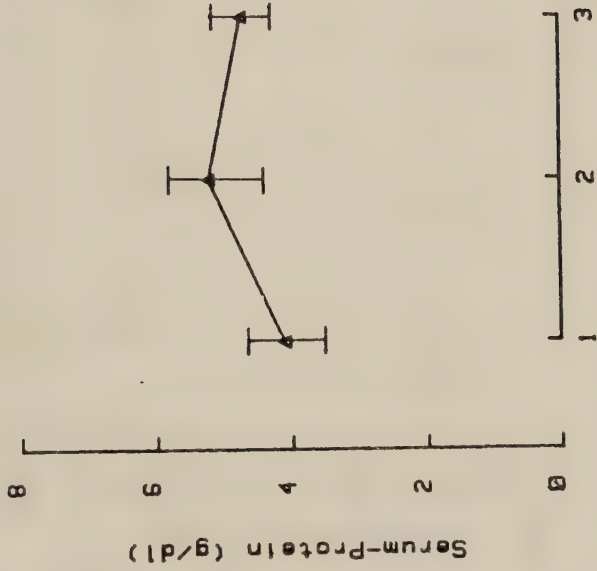
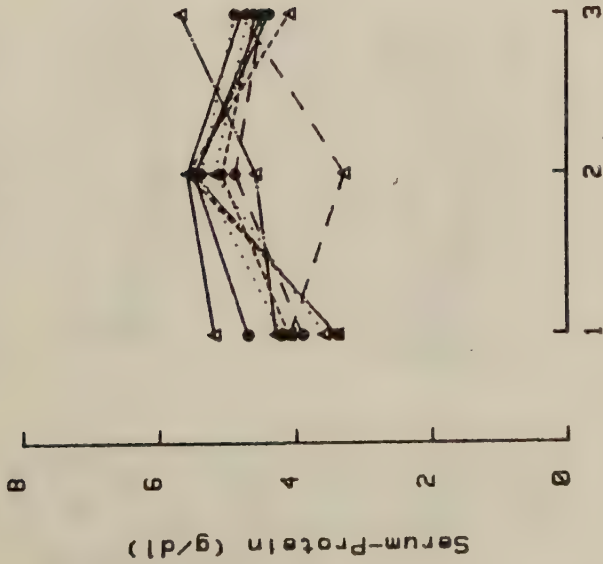


Abb. 5a: Serum-Protein (g/dl) bei Flüssigkeitsrestriktion (s. Legende Abb. 1)

Abb. 5b: Angabe als Mittelwert $\pm$ SD

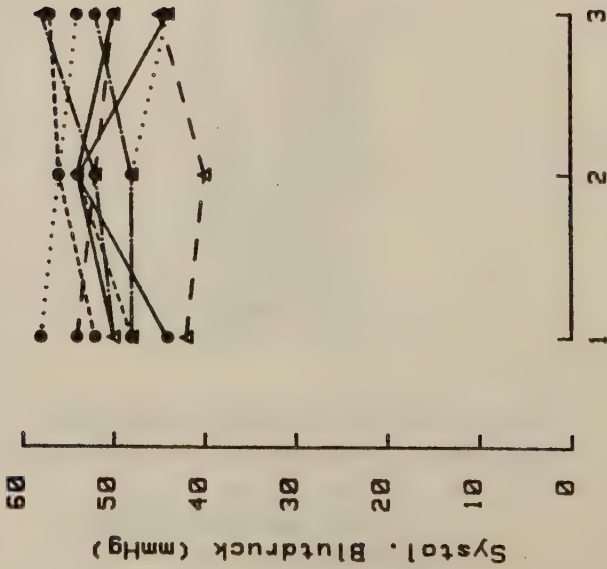


Abb. 6a: Systolischer Blutdruck (mmHg) bei Flüssigkeitsrestriktion (s. Legende Abb. 1)

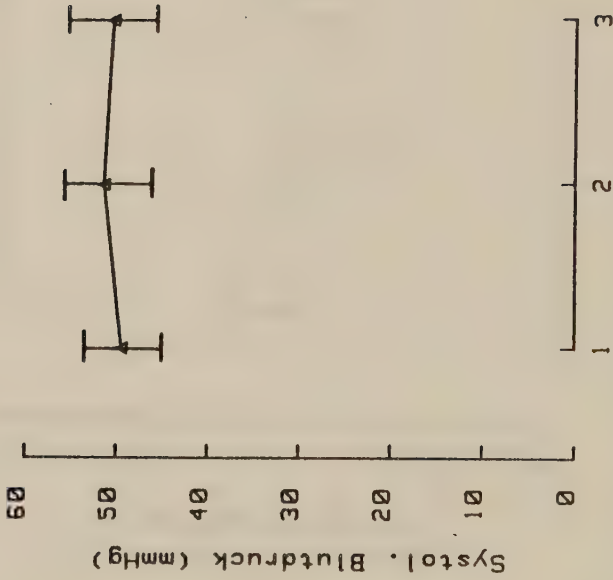
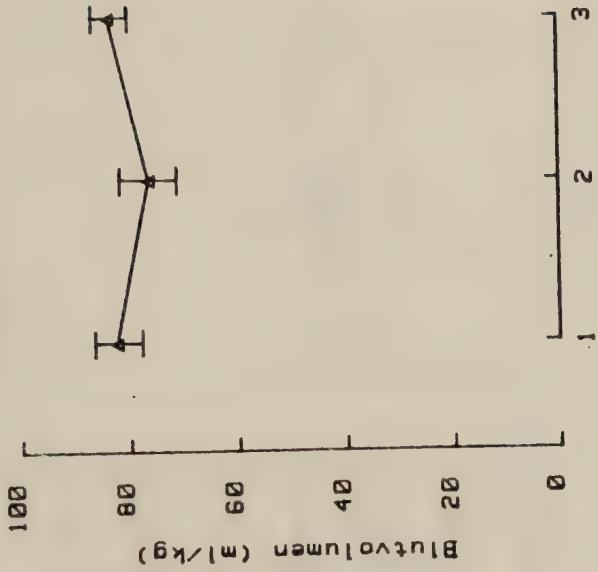
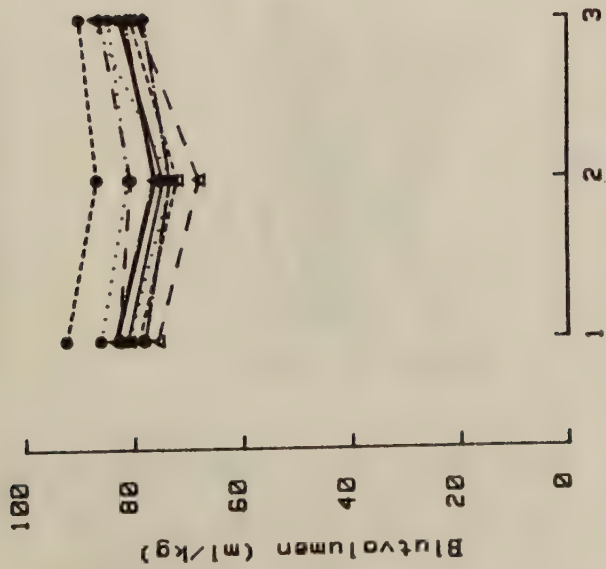


Abb. 6b: Angabe als Mittelwert $\pm$ SD



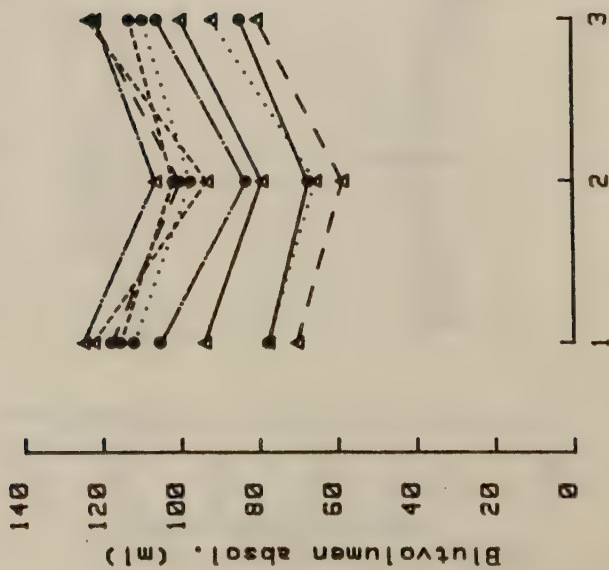


Abb.7c: Blutvolumen absolut (ml)
bei Flüssigkeitsrestriktion
(s. Legende Abb.1)

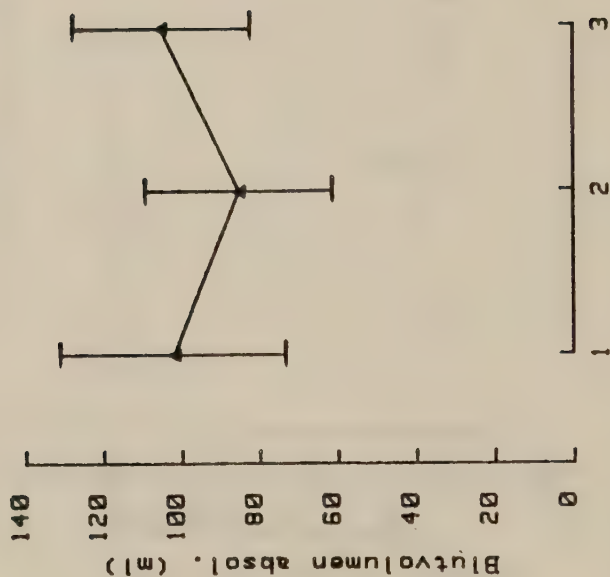


Abb.7d: Angabe als Mittelwert $\pm$ SD

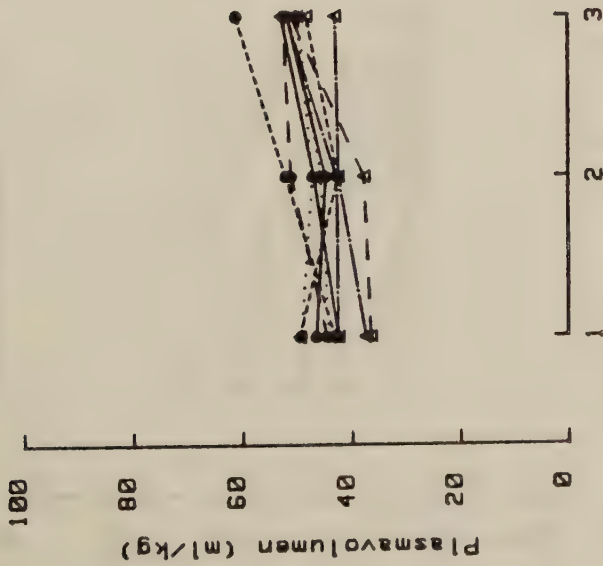


Abb. 8a: Plasmavolumen (ml/kg) bei Flüssigkeitsrestriktion (s. Legende Abb. 1)

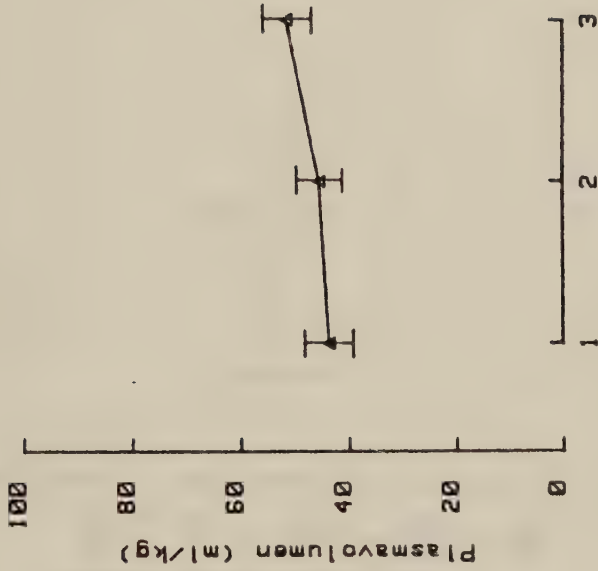


Abb. 8b: Angabe als Mittelwert $\pm$ SD

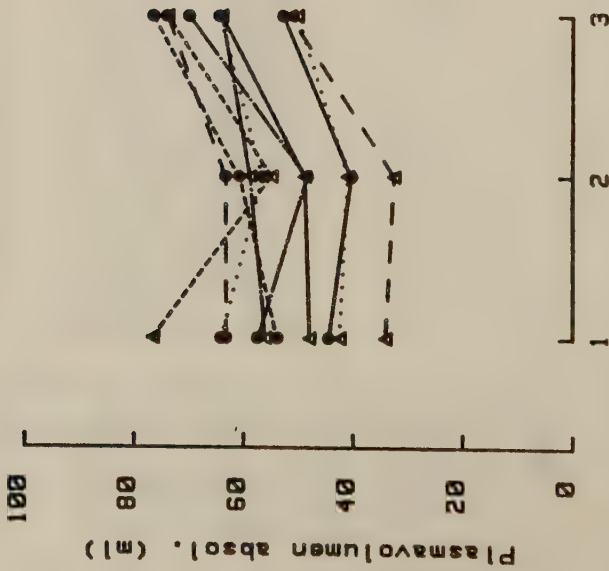


Abb. 8c: Plasmavolumen absolut (ml) bei Flüssigkeitsrestriktion (s. Legende Abb. 1)

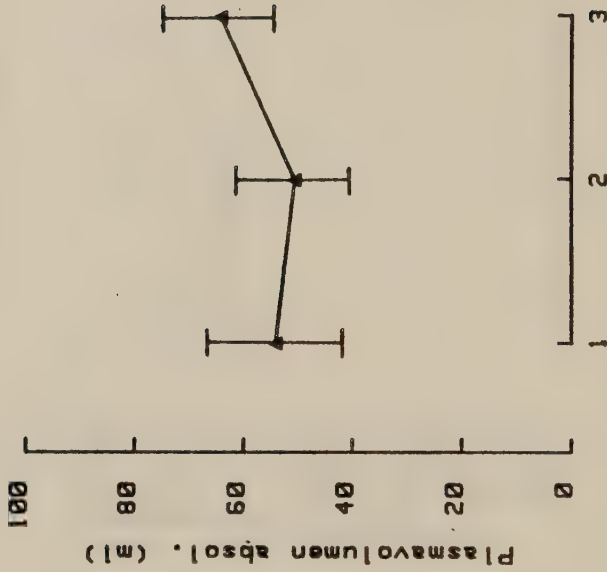
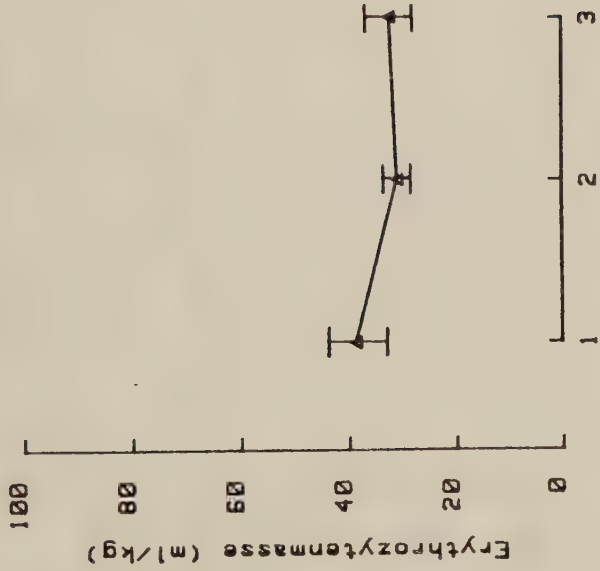
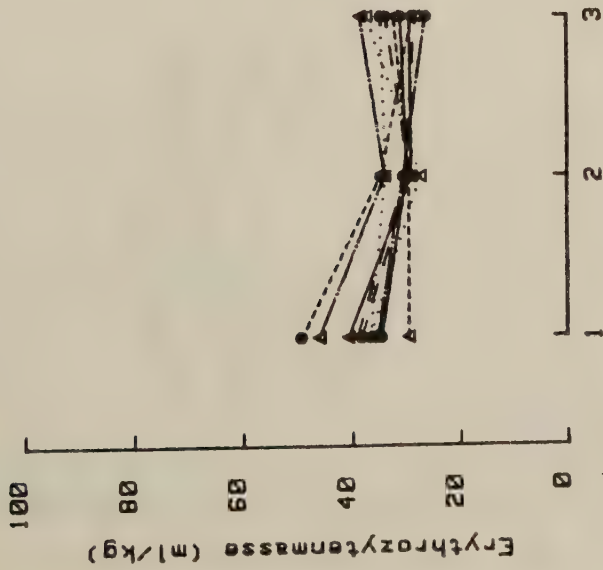


Abb. 8d: Angabe als Mittelwert $\pm$ SD



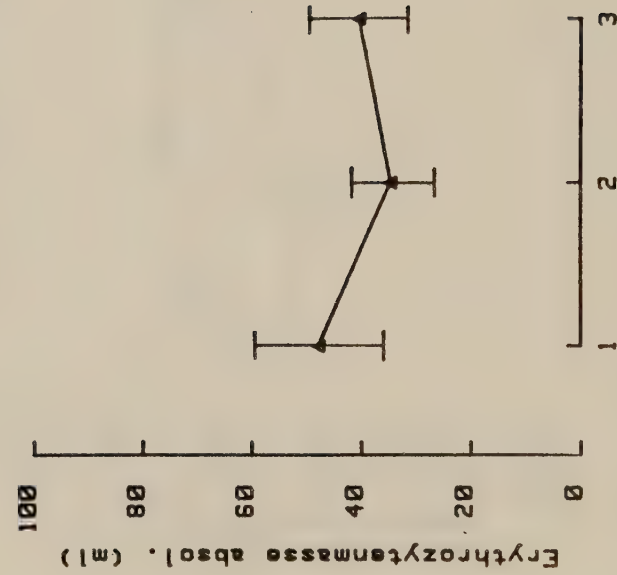
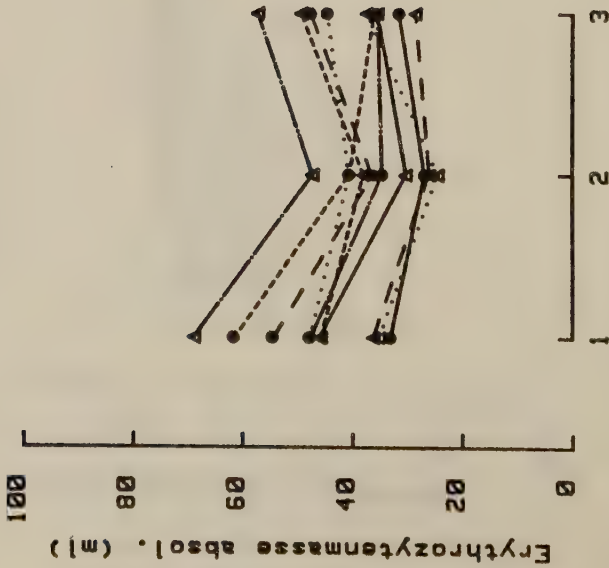
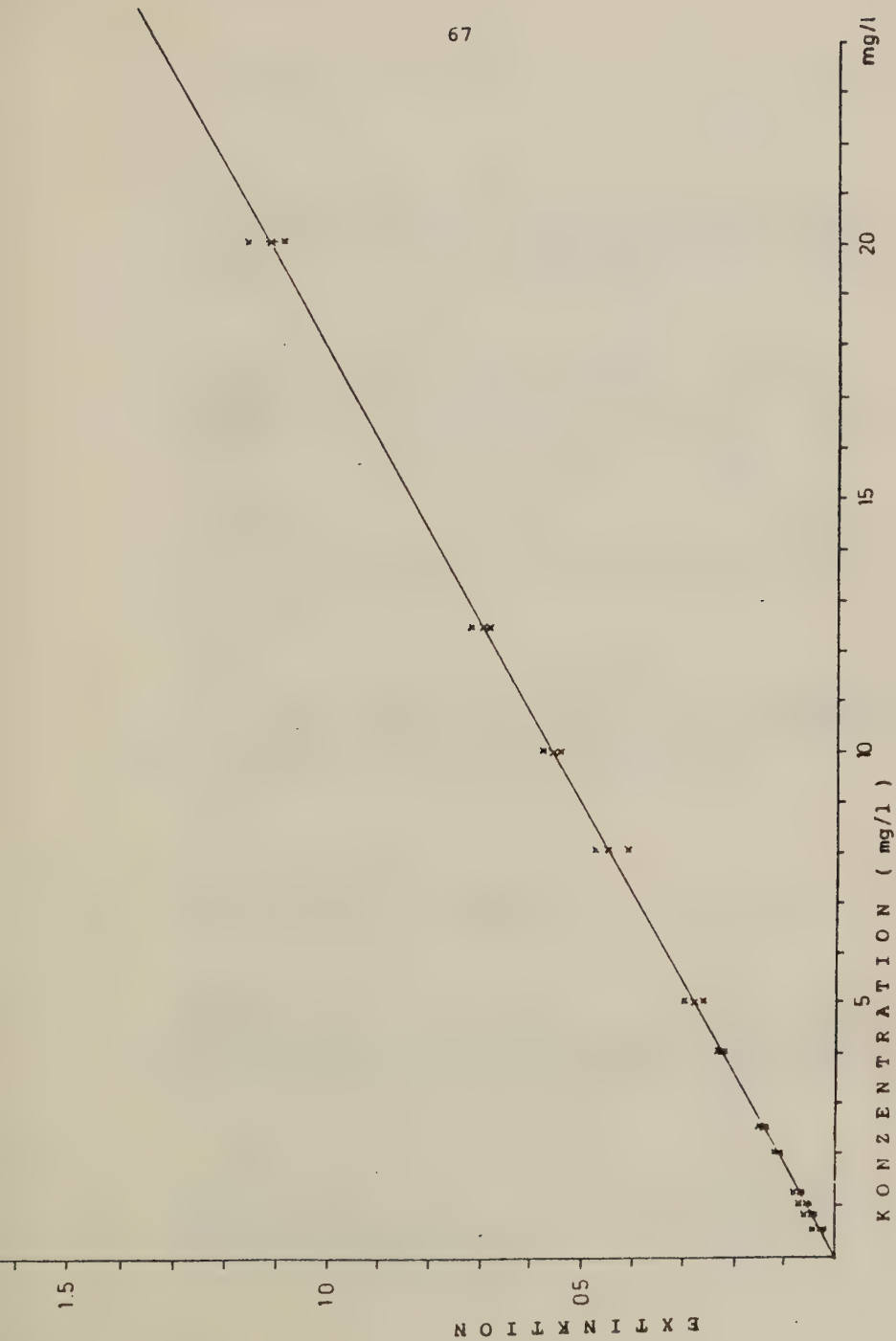
Abb. 9d: Angabe als Mittelwert $\pm$ SD

Abb. 9c: Erythrocytenmasse absolut (ml) bei Flüssigkeitsrestriktion (s. Legende Abb. 1)



7. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABEL, M., OTTO, J., VOGEL, W.:
Kolloidosmotische Druckwerte respiratorisch insuffizienter Neugeborener verschiedenen Gestationsalters. Vergleichende Darstellung gemessener und berechneter Werte.
Infusionstherapie 11: 35-38 (1/1984).
2. BARR, P.A., BAILEY, P.E., SUMMERS, J., CASSADY, G.:
Relation between arterial blood pressure and blood volume and effect of infused albumin in sick preterm infants.
Pediatrics 60: 282-289 (1977).
3. BAUER, K.:
Der Einfluß von Blutvolumen, Viskosität und Gefäß-Hin-
drance auf Blutdruck und periphere Durchblutung des
Neugeborenen.
Inaug.-Diss. (1985).
4. BELL, E.F., Warburson, D., Stonestreet, B.S. and OH, W.:
Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants
N. Engl. J. Med. 302: 598 - 604 (1980).
5. BOROVICZENY, K.G.v.:
Standardization in haematology III
Bibl. Haematol. 24 (1966).
6. BRATTEBY, L.E.:
Studies on erythro-kinetics in infancy. VIII. Mixing, disappearance rates and distribution volume of labelled erythrocytes and plasma proteins in early infancy.
Acta Soc.Med.Upsal. 72: 249 (1967).
7. BROWN, E.R., STARK, A., SOSENKO, I., LAWSON, E.E., AVERY, M.E.:
Bronchopulmonary dysplasia: Possible relationship to the pulmonary edema.
J.Pediatr. 92: 982 (1978).

8. CASHORE, W.J., USHER, R.H.:
Hypovolemia resulting from a tight nuchal cord at birth.
Pediatr.Res. 7: 399 (1973).

9. CHAPLIN, H., MOLLISON, P.L., VETTER, M.:
The body/venous hematocrit ratio, its constancy over a wide hematocrit range.
J.Clin.Invest. 32: 1309 (1953).

10. CHEN, Y.J.:
Zum Blutdruckverhalten nach der Geburt. Simultanbestimmung mit dem Dopplerverfahren an Arm und Bein.
Inaugural-Dissertation, München (1976).

11. CLARK, C.E., CLYMANN R.I., ROTH, R.S., SNIDERMAN, S.H., LANE, B., BALLARD, R.A.:
Risk factor analysis of intravascular hemorrhage in low birth weight infants.
J.Pediatr. 99: 625-628 (1981).

12. GODDARD-FINEGOLD, J., MICHAEL, L.H.:
Cerebral blood flow and experimental intraventricular hemorrhage.
Pediatr.Res. 18: 7 (1984).

13. JACOB, J., GLUCK, L., DI SESSA, T.:
The contribution of PDA in the neonate with severe RDS
J.Pediatr. 96: 79 (1980).

14. KLEBE, J.G., INGOMAR, C.J., NORGAARD-PEDERSEN, B.:
Blood volumes in premature infants of diabetic and non-diabetic mothers, correlated with the time of clamping of the umbilical cord.
Acta Paediatr.Scand. 61: 549-554 (1977).

15. KREMER, Th.:
Blutvolumen und Erythrozytenparameter minderwüchsiger Kinder.
Inaugural-Dissertation, München (1980).

16. LINDERKAMP, O.; MADER, T., BUTENANDT, O., RIEGEL, K.P.:
Plasma volume estimation in severely ill infants and
children using a simplified Evans blue method.
Eur.J.Pediatr. 125: 135-141 (1977 b).

17. LINDERKAMP, O., VERSMOLD, H.T., MESSOW-WAHN, K.,
MÜLLER-HOLVE, W., RIEGEL, K.P., BETKE, K.:
The effect of intra-partum and intra-uterine asphyxia
on placental transfusion in premature and full-term
infants.
Eur.J.Pediatr. 127: 91 (1978).

18. LINDERKAMP, O., VERSMOLD, H.T., FENDEL, H., RIEGEL,
K.P., BETKE, K.:
Association of neonatal respiratory distress with
birth asphyxia and deficiency of red cell mass in
premature infants.
Eur.J.Pediatr. 129: 167 (1978).

19. LINDERKAMP, O., MEISELMANN, H.J., WU, P.Y.K.:
Blood and plasma viscosity and optimal hematocrit in
the normal newborn infant.
Clin.Hemorheol. 1: 575-584 (1981).

20. LINDERKAMP, O.:
Placental transfusion: Determinants and effects.
Clin.Perinatol. 9: 559 (1982).

21. LINDSGAARD-HANSEN, P., PAPPOVA, E.:
Respiratorische Insuffizienz, Kolloidosmotischer Druck
und Albumintherapie.
Infusionstherapie 1: 624 (1974).

22. LORENZ, L.M., KLEINMAN, L.I., KOTAGAL, U.R.,
RELLER, M.D.:
Water balance in very low-birth-weight infants:
Relationship to water and sodium intake and effect
on outcome.
J.Pediatr. 101: 423-432 (1982).

23. ROBINSON, R.O., FUJIMURA, M., HOWAT, P.,
SALISBURY, D.M.:
Effect of blood transfusion in low birthweight
infants.
Arch.Dis.Child. 52: 696-699 (1977).

24. SACHS, C.:
Angewandte Statistik
4. Auflage, Springer Verlag (1974).

25. SENN, V.Y., KARLSON, K.E.:
Methodologic and actual error of plasma volume deter-
mination.
Surgery 44: 1095 (1958).

26. SENTERRE, J., RIGO, J.:
Die optimale Ernährung von Frühgeborenen mit sehr
nierigem Geburtsgewicht aus: Workshop für Neonato-
logen.
Konstanz (1984).

27. STEVENSON, J.G.:
Fluid administration in the association of patent duc-
tus arteriosus complicating respiratory distress
syndrome.
J.Pediatr. 90: 257-261 (19).

28. STROHHACKER, J.:
Periphere Durchblutung bei reifen und unreifen Neuge-
borenen: Zusammenspiel von peripherem Blutfluß, Blut-
volumen, Blutdruck und Viskosität.
Inaugural-Dissertation, München (1980).

29. SZYMONOWICZ, W., YU, V.Y.H., WILSON, F.E.:
Antecedents of periventricular haemorrhage in infants
weighing 1250 g or less at birth.
Arch.Dis.Child. 59: 13 (1984).

30. VERSMOLD, H.T., KITTERMAN, J.A., PHIBBS, R.H.,
GREGORY, G.A., TOOLEY, W.H.:
Aortic blood pressure during the first 12 hours of
life in infants with birth weight 610 to 4220 grams.
J.Pediatr. 67: 607-613 (1981).

31. DE VRIES, L.S., DUBOWITZ, L.M., DUBOWITZ, V., KAISER, A., LARY, S., SILVERMAN, M., WHITELAW, A., WIGGLESWORTH, J.S.:
Predictive value of cranial ultra-sound in the newborn baby: A reappraisal.
Lancet 2: 137-140 (1985)

32. v.d.WAGEN, A., OKKEN, A., ZWEEN, J., ZYLSTRA, W.G.:
Composition of postnatal weight loss and subsequent weight gain in the small for dates newborn infants.
Acta Paediatr.Scand. 74: 57-61 (1985).

33. v.d.WAGEN, A., OKKEN, A., WESTERVEEN, J., DEELSTRA, B., ZIJLSTRA, W.G.:
Body water compartments and dry body weight in small for dates and appropriate for dates newborn infants at birth (abstract).
Ped.Res. 17: 340A (1983).

34. YAO, A.C., WIST, A., LIND, J.:
The blood volume of the newborn infant delivered by Cesarean section.
Acta Paediatr.Scand. 56: 585-592 (1967).

35. YAO, A.C., LIND, J.:
Effect of gravity on placental transfusion.
Lancet 2: 505-508 (1969).

36. YAO, A.C., LIND, J.:
Effect of early and late cord clamping on the systolic time intervals of the newborn infant.
Acta Paediatr.Scand. 58: 561-566 (1969).

8. LEBENSLAUF

Sieglinde Arleth, geb. Kastner, geboren am 1.12.1954

in Lichtenfels/Oberfranken

Eltern: Gustav und Emilie Kastner

August 1960	Umzug nach Wiesbaden wegen Versetzung des Vaters (Bundeskriminalamt)
1961 - 1965	Besuch der Volksschule in Wiesbaden
1965 - 1967	Besuch des Elly-Heuss-Gymnasiums in Wiesbaden
1967 - 1968	Wechsel auf das Main-Taunus-Gymnasium in Hofheim wegen Umzugs der Eltern
1968	Tod des Vaters
1968 - 1971	Wechsel auf das Gymnasium Marienhöhe in Darmstadt (Internat) mit Abschluß der 10. Klasse (Mittlere Reife)
1971 - 1972	1 Jahr Auslandsaufenthalt in Äthiopien
1972 - 1975	Fortsetzung der Schulausbildung auf dem Gymnasium Marienhöhe in Darmstadt mit Abschluß Abitur
Wintersemester 1975/76	Beginn des Medizinstudiums in München
April 1982	Abschluß des Medizinstudiums in München
1983 - 1985	Assistenzärztin in der Frauenklinik (Neonatalogie) im Klinikum Großhadern
1985 - heute	Assistenzärztin in der Universitäts- Kinderklinik München

Danksagung

Herrn Prof. Dr. H. Hepp danke ich für die Arbeitsmöglichkeit an seiner Klinik.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. H. Versmold für die Überlassung des Themas, die nützlichen Anregungen und die gute Betreuung bei der Durchführung der Arbeit.

Wertvolle Unterstützung erhielt ich durch meine Kollegin Frau Dr. B. Fischer-Leifels.

Mein Dank gilt ebenfalls den Schwestern der Neugeborenenintensivstation und den Hebammen der Frauenklinik im Klinikum Großhadern.

Für die Durchführung von Laboruntersuchungen durch das Institut für Klinische Chemie im Klinikum Großhadern möchte ich mich bedanken.

Die photometrischen Bestimmungen konnte ich dankenswerterweise im Forschungslabor der Hals-Nasen-Ohren-Klinik im Klinikum Großhadern durchführen.

